UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1940-1941 - N° 12

DE LA

SULFAMIDOTHÉRAPIE

dans les Colibacilloses

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 3 Mars 1941

PAR

Louis, Marie-Joseph, Edgard, Yves DE FORNEL

Ancien Interne des Hôpitaux

Né à Pessac (*Gironde*) le 30 Mars 1913

Examinateurs de la Thèse

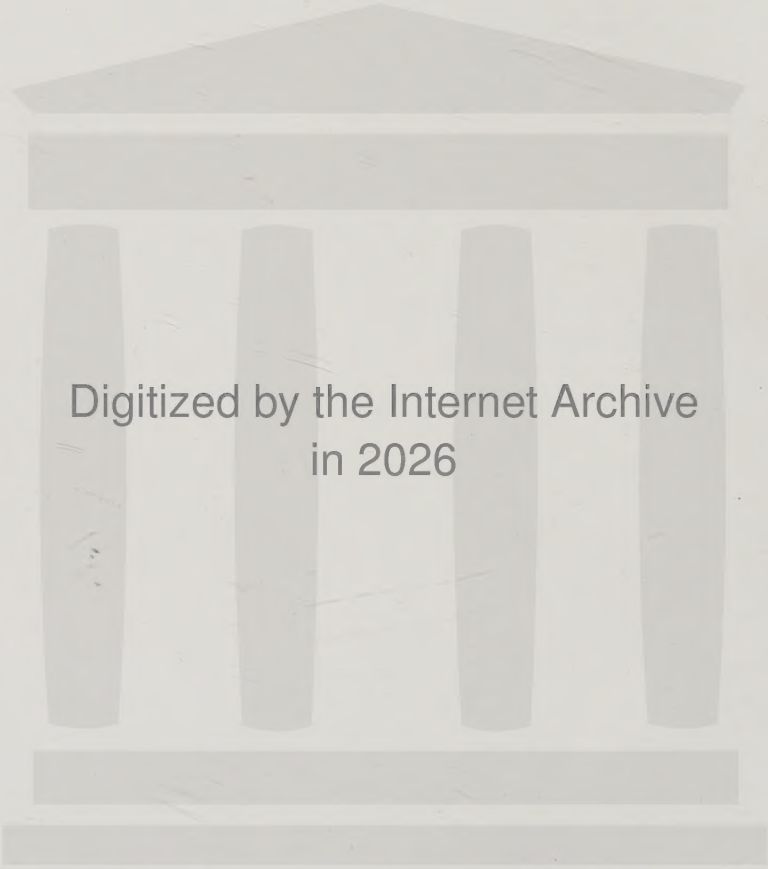
MM. DUVERGEY, professeur ..... *Président*
JEANNENEY, professeur..... *Juges*
DARGET, agrégé..... *Juges*
SARIC, agrégé..... *Juges*

BORDEAUX

IMPRIMERIE CLÈDES & FILS

8 *bis*, rue des Frères-Bonie

1941


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536526_0030

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1940 - 1941 - N° 12

DE LA

SULFAMIDOTHÉRAPIE

dans les Colibacilloses

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 3 Mars 1941

PAR

Louis, Marie-Joseph, Edgard, Yves DE FORNEL

Ancien Interne des Hôpitaux

Né à Pessac (*Gironde*) le 30 Mars 1913

Examinateurs de la Thèse

MM. DUVERGEY, professeur ..... *Président*
JEANNENEY, professeur.....
DARGET, agrégé..... *Juges*
SARIC, agrégé.....

BORDEAUX

IMPRIMERIE CLÈDES & FILS

8 *bis*, rue des Frères-Bonie

1941

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. MAURIAC ..... Doyen
M. LABAT ..... Assesseur
M. C. SIGALAS ..... Doyen Honoraire

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. MOURE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE,
CHAVANNAZ, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	MAURIAC.
id.	DUPERIE.
Clinique chirurgicale et gynécologique	N.
Clinique chirurgicale	PAPIN
Pathologie et thérapeutiques générales	CARLES.
Clinique d'accouchements	ANDERODIAS.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DAMADE.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie génér. et histologie	G. DUBREUIL.
Hygiène	LEURET.
Médecine légale et déontologie	LANDE.
Électroradiologie et clinique d'électricité médicale	RECHOU.
Chimie	CHELLE.
Botanique et mat. médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE.
Zoologie et parasitologie	N.
Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique ophtalmologique	TEULIERES.

	MM.
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie	ROCHER
Clinique médicale des maladies des enfants	CRUCHET.
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ.
Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	N.
Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY.
Clinique des maladies nerveuses et mentales	N.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.

MM. LACOSTE (Histologie), PERY (Obstétrique), PERRENS (Maladies mentales),
R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles),
JEANNENEY, CHARRIER (Chirurgie générale)

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	DUFOUR.
Physiologie	FRANCK.
Médecine générale	PIECHAUD.
id.	DELMAS-MARSALET.
id.	DE GRAILLY.
id.	FONTAN.
id	BROUSTET.
id.	DERVILLEE.
id.	SARIC
id	DUBARRY.
Chirurgie générale	LOUBAT.
id.	MASSE
id.	DARGET.
id.	MAGENDIE.
id.	POUYANNE.

	MM.
Obstétrique	RIVIERE.
id.	MAHON.
Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
Physique médicale	AURIAC.
Chimie gén. pharmaceutique et toxicologie	CASTAGNOU.
Histoire naturelle pharmaceutique	GIRARD.
Pharmacie	MESNARD.
id.	GRANGER.
Histoire naturelle médicale et parasitologique	R. MANDOUL.

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Médecine opératoire	JEANNENEY.
Accouchements	RIVIERE.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.
Puériculture	FAUGERE.
Zoologie et parasitologie	R SIGALAS.
Médecine légale	DERVILLEE.
Urologie	DARGET.
Législation pharm.	POPLAWSKI.

	MM.
Ophtalmologie	CABANNES (en congé)
Physique médic. et pharm.	AURIAC.
Anatomie	J. BEAUVIEUX
Chimie minérale	CASTAGNOU.
Botanique	GIRARD.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Bactériologie	MOUREAU.
Physiologie	N.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes ..... N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R.U.N.V.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MON PERE

Le Docteur DE FORNEL

Croix de Guerre,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

Votre vie d'abnégation, de dévouement envers tous ceux que vous pouviez soulager, fut pour mon âme d'enfant l'idéal que l'on cherche à cet âge.

Jeune homme, votre jugement délicat et vos conseils décidèrent de mon orientation professionnelle et me firent aimer le médecin que vous êtes.

Au moment de jouer à mon tour un rôle dans la vie, je vous prie d'accepter la dédicace de ce travail en remerciement de tout ce dont je ne puis m'acquitter envers vous.

A MA GRAND'MERE MADAME DE FORNEL

Laquelle je prie de trouver ici un faible gage de ma respectueuse et profonde affection pour son dévouement maternel de longues années.

A MA GRAND'MERE MADAME BERAUD-SUDREAU

En témoignage de ma profonde affection

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MA FEMME

En témoignage de ma profonde et inaltérable tendresse.

A MA FILLE

A LA MEMOIRE DE MON FRERE

A MADAME A. DE FORNEL

A MA BELLE-MERE

A MES BEAUX-FRERES ET BELLES-SŒURS

A MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A LA MEMOIRE DES MEDECINS DE MA FAMILLE

A mon grand-père :

DOCTEUR F. DE FORNEL

Médecin en chef de la marine en retraite,
Officier de la Légion d'Honneur,
Officier de l'Instruction Publique,

A mes oncles :

DOCTEUR E. DE FORNEL

Chevalier de la Légion d'Honneur.

DOCTEUR EMILE ROUX

Directeur de l'Institut Pasteur,
Membre de l'Académie de Médecine,
Grand'officier de la Légion d'Honneur.

Que vos vertus professionnelles me soient un gage dans l'accomplissement de mes devoirs.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BOISSERIE-LACROIX

Médecin des Hôpitaux,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHARBONNEL

Chirurgien des Hôpitaux,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

A MONSIEUR LE DOCTEUR AUGISTROU

Médecin des Hôpitaux,

Croix de Guerre,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

A MONSIEUR LE DOCTEUR HENRY DUVERGEY

Chef de Clinique Urologique,

En remerciement des conseils qu'il nous a prodigués au cours de ce travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE DARGET

Chirurgien des Hôpitaux,

Membre de la Société Française d'Urologie,

Croix de Guerre,

Chevalier de la Légion d'Honneur.

A MES MAITRES DE LA FACULTE

ET DES HOPITAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GUYOT

Professeur de Clinique chirurgicale et gynécologique,
a la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Chirurgien Honoraire de l'Hôpital Saint-André,
Membre correspondant de l'Académie de Chirurgie,
Vice-Président de la Société française de gynécologie,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre,
Officier de l'Instruction Publique.

En hommage de profonde et respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MAURIAC

Doyen de la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Professeur de Clinique Médicale,
Membre correspondant de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre,
Officier de l'Instruction Publique.

Veuillez, mon cher maitre, rester assuré de ma profonde gratitude, pour votre fécond enseignement et vos conseils toujours si bienveillants.

A MON JURY DE THESE

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. DUVERGEY

Professeur de Clinique des maladies des Voies Urinaires
a la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Chirurgien des Hôpitaux,
Membre correspondant de l'Académie de Chirurgie,
Membre titulaire de la Société Française d'Urologie,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Officier de l'Instruction Publique.

Mon cher Maître,

Durant le court séjour effectué dans votre service, j'ai pu apprécier la sûreté de vos diagnostics, votre maitrise opératoire et bénéficier de la clarté de vos cliniques.

L'exemple de votre inépuisable bonte envers vos malades et vos précieux conseils resteront toujours présents à ma mémoire.

Je vous prie, pour toutes les marques d'affection que vous m'avez témoignées, d'agréer l'expression de ma profonde reconnaissance.

INTRODUCTION

Depuis quelques années, on peut noter une évolution générale de la thérapeutique anti-infectieuse vers la chimiothérapie aux dépens des anciennes médications peu à peu délaissées; dédain qui n'a pour contre-partie que l'engouement toujours progressif des thérapeutes modernes pour la médication chimique. Au début, les praticiens ont accueilli avec un certain scepticisme les effets remarquables de ces médicaments, puis, au doute, a succédé chez les plus raisonnables une certraine crainte devant l'emploi massif et polyvalent que l'on en fit, crainte qui ne semblait cependant pas justifiée par les résultats quasi-miraculeux obtenus dans de nombreux cas, ces produits, quoi qu'on en dise, étant loin d'être dénués de toute toxicité. En effet, c'est particulièrement à la suite des travaux américains et devant les statistiques impressionnantes fournies par ces auteurs que se généralisa l'emploi de ces médicaments, et nous nous bornerons ici à l'étude des sulfamides, employés jusque-là par quelques cliniciens ou dans les hôpitaux. Cette thérapeutique obtint rapidement un succès considérable pour des raisons faciles à comprendre : ce sont, d'une part, ses résultats incontestables, et, d'autre part, la facilité de sa prescription. Les sulfamides tout d'abord employés seulement dans certaines affections vénériennes, et principalement la blennorrhagie, virent progressivement leur champ d'action s'élargir pour confiner bientôt aux limites de la pathologie infectieuse à germes connus et même inconnus.

C'est ainsi qu'il est presque inutile de reparler des succès obtenus ces dernières années, au cours des pneumo-

nies, broncho-pneumonies du vieillard ou de l'enfant, méningites, concurremment au sérum, sans citer toutes les observations provenant de divers pays signalant son action, même au cours de la typhoïde, l'endocardite d'Osler, etc...

Ces différents succès ne pouvaient laisser indifférents le domaine de la spécialité, et en particulier de l'urologie. C'est ainsi que, en dehors de son action en vénérologie, on employa la sulfamidothérapie dans l'infection urinaire, soit médicale, soit pré ou post-opératoire, abaissant ainsi d'une façon très notable le taux des complications si fréquentes chez de tels malades, ou les enrayant si elles s'étaient déjà produites.

Enfin, plus récemment, on tenta, et ce fut Helmholz le premier aux U. S. A., en 1937, qui en eut l'idée, son emploi dans les *colibacilloses urinaires*, bientôt suivi de nombreux auteurs, parmi lesquels il faut citer au premier rang : Kenny, Johnston et von Haebler, qui la même année, publient les premières observations.

Notre maître, le professeur Duvergey, nous proposa d'étudier l'action des sulfamides dans la colibacillose, ce qui est le sujet de cette modeste plaquette.

Nous chercherons donc dans cette étude à mettre en évidence le rôle des sulfamides au cours des différentes manifestations colibacillaires, tant aiguës que chroniques.

Après avoir brièvement rappelé dans l'historique l'évolution des idées sur leur pathogénie et leur thérapeutique, nous résumerons les travaux expérimentaux qui ont permis de juger de l'action *in vitro* du médicament. Dans le chapitre clinique, nous présenterons les déductions cliniques faites jusqu'à ce jour, ainsi que les quelques remarques que nous ont inspirées nos propres observations. Nous consacrerons enfin un chapitre à l'étude physico-chimique du médicament et nous essaierons de donner un schéma pratique de ses applications dans l'infection que nous étudions.

RAPPEL PATHOGÉNIQUE

En 1885, Escherich décrivit la colibacille, qui est non seulement un des bacilles les plus répandus dans la nature, mais encore un des hôtes saprophytes les plus importants de notre tractus intestinal, où parallèlement à son action morbide, il serait responsable de certains processus chimiques et jouerait un rôle s'opposant au développement du staphylocoque et du streptocoque.

Au point de vue bactériologique pur, il se développe rapidement dans divers milieux, mais de préférence dans ceux dont le Ph est très légèrement acide et s'adaptant aux réactions proches de la neutralité, faiblement acides ou alcalines. En outre, Gilbert en 1893, et plus près de nous, Vincent, ont montré tous deux que le colibacille produit deux toxines :

a) *Endotoxine,* que les auteurs rendent responsable des manifestations anatomo-cliniques du tractus digestif;

b) *Exotoxine* neurotrope, entraînant les phénomènes nerveux.

Comment cet hôte habituel, ce colibacille si peu agressif à l'état physiologique, peut-il être la cause de tant de manifestations morbides ? Peut-être faut-il invoquer l'existence de certaines souches particulièrement virulentes, soit plutôt une exaltation *in situ* de la virulence des colibacilles saprophytes, soit qu'il fasse son profit d'une inflammation ou infection locale hétérogène, soit par ses propres toxines, soit par les résidus de la désintégration qu'il engendre aux dépens des albuminoïdes (Scatol, Indol, Phénol), rom-

pant de quelques façons l'étanchéité de la muqueuse intestinale pour provoquer une septicémie colibacillaire, comme l'a prouvé Cathala, en 1905, en présence d'hémocultures positives.

Suivant l'intensité et la diffusion des processus, le colibacille sera donc susceptible de provoquer des lésions anatomo-pathologiques dont les localisations pourront être de trois ordres différents :

1. — Tractus digesif (entéro-colites aiguës) ou ses annexes, dont la plus fréquemment atteinte sera la vésicule biliaire (cholécystites).

2. — Dissémination sanguine (septicémies) pouvant se compliquer de foyers métastatiques (endocardites, méningites...).

3. — Arbre urinaire (pyélonéphrites, cystites...), et les annexes génitales, dont la localisation la plus fréquente est l'épididymite. Mais la localisation urinaire est de loin la plus importante, tout au moins par sa fréquence, de telle sorte que l'on englobe sous le nom générique de « colibacillose » les troubles urinaires dus à ce germe.

Divers concepts pathogéniques furent envisagés successivement : En 1894, Escherich, après avoir constaté le rôle du colibacille au cours de certaines affections urinaires, se manifestant avec plus de fréquence dans le sexe féminin, et se basant, d'autre part, sur la simplicité anatomique du segment terminal de l'arbre urinaire de ces malades, en conclut que l'infection était d'origine externe et lui fit émettre l'hypothèse d'infection par voie ascendante.

En 1896, Trumpp décrit des pyélonéphrites s'accompagnant de cystite survenant plus fréquemment dans le sexe masculin. Cet ensemble de fait venant en contradiction des premières notions formulées par Escherich, orienta

cet auteur vers l'idée que l'infection suivait la voie sanguine avec, comme point de départ, l'intestin. C'est la théorie hématogène qui prit une grande prépondérance ces dernières années, à la suite des études de Heitz-Boyer, en 1922, sur le syndrôme entéro-rénal.

Ces deux théories ont, encore de nos jours, leurs partisans et leurs détracteurs. Car, aussi ingénieuses que puissent paraître les idées directrices du syndrôme entéro-rénal, elles ne suffisent guère à expliquer tous les cas de colibacillose, et s'il existe, d'une part, des néphropyélocystites semblant avoir une origine rénale primitive, il n'est pas rare, d'autre part, de constater l'existence de cystites colibacillaires où l'examen clinique ne révèlera aucuns troubles intestinaux et où le sondage ramènera des urines urétérales absolument aseptiques.

Enfin, sur le terrain anatomique, une troisième hypothèse a été énoncée : c'est la voie lymphatique s'expliquant d'après les connexions, qui, comme l'a montré Franke par des injections colorées, peuvent se faire par deux voies : Basse entre le rectum et la vessie; haute, du colon au rein droit, ce qui expliquerait la fréquence plus grande des pyélonéphrites droites.

CHAPITRE PREMIER

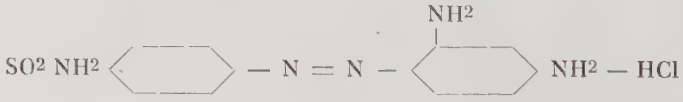
Médication sulfamidée

C'est surtout à partir de 1935 que la chimiothérapie, jusque-là à l'état embryonnaire, entra dans une nouvelle phase de développement. Mais déjà, en 1913, Eisenberg avait démontré la valeur d'un groupement à fonction azoïque : la chrysoïdine, qui tue le streptocoque *in vitro*.

Ce furent alors les recherches de Hoërlin, auxquelles succédèrent les travaux de Mietzch et Klorer, et enfin les essais expérimentaux et cliniques de Domagk, qui conduisirent à la découverte d'un corps nouveau, le

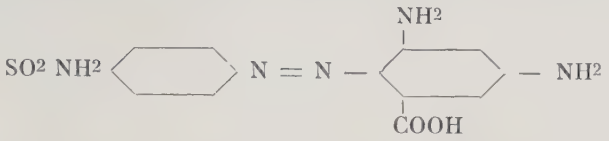
Chlorydrate de Sulfamidochrysoïdine ou *Proniosil*

qui résulte du traitement diazoïque de la para amino phényl sulfamide et de sa combinaison avec la métaphénylène diamine.



C'est à partir de ce corps que sont nés les différents similaires.

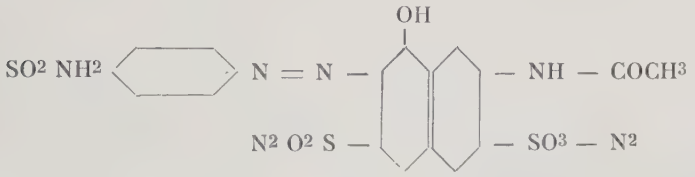
Acide sulfamido-phényl-azo-diamido-chrysoïdine ou azoïque IV de Girard



permit d'éviter la plupart des inconvénients et accidents du précédent.

Dès lors, la tendance des chimistes va tendre vers un double but, d'une part *diminuer la toxicité* du produit, et d'autre part, *augmenter sa solubilité.*

C'est ainsi que prit naissance une forme sodée du Prontosil, qui en représente la forme soluble et qui a l'avantage d'être soluble dans l'eau, de pouvoir être administré par voie parentérale, d'avoir une réaction neutre.



Ces produits exercent une action identique sur l'organisme et suivent les mêmes voies d'élimination qu'ils soient acides ou basiques.

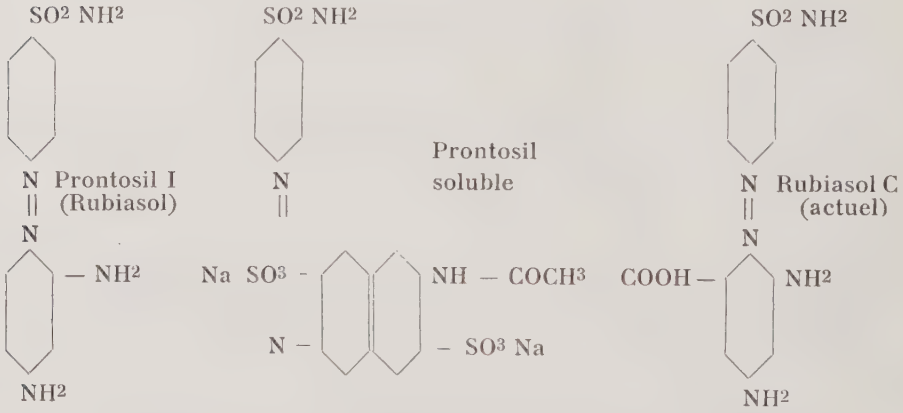
Peu après, Fourneau, J. et M^me^ Tréfouel, Nitti et Bovet montrèrent que ce corps subit dans l'organisme une rupture moléculaire pour donner un corps incolore, le para-amino-phényl-sulfamide, ou 1162 F

spécialisé sous le nom de *Septoplix - Néo-Coccyl.*

Le 1162 F est considéré comme le véritable produit base à partir duquel on a créé toute une série de corps que l'on peut schématiser en deux grands groupes, suivant que les modifications portent sur la fonction aminée (NH^2) ou la fonction sulfamidée ($SO^2\ NH^2$).

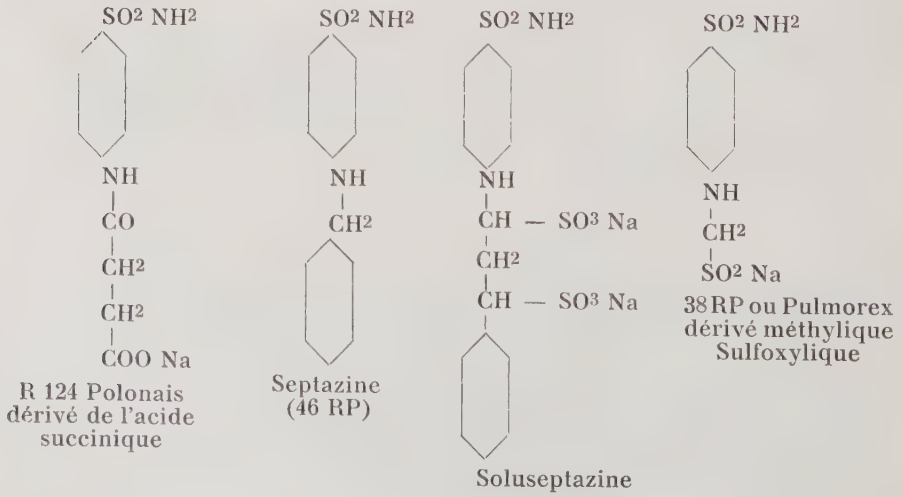
Premiere série. — Modifications portent sur la fonction aminée, fixée sur le noyau. La fonction $SO^2 NH^2$ reste intacte. Cette série se divise elle-même en deux sous-groupes:

a) Les azoïques ou produits colorés dont il existe trois représentants :

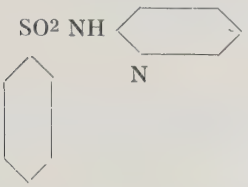


Le rubiazol C. se décomposerait plus rapidement que les précédents et la présence d'une fonction carboxyle supprimerait certains phénomènes allergiques qui se produisaient avec le Prontosil.

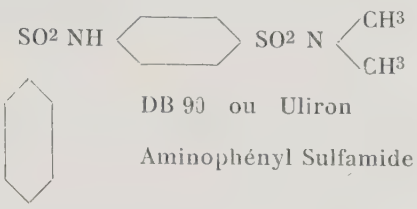
b) *Médicaments incolores :*



Deuxième série. — Modifications portent sur l'azote de la fonction sulfamide. La fonction aminée restant intacte.



693 HB ou Dagenan
Sulfapyridine



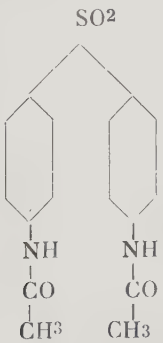
DB 90 ou Uliron

Aminophényl Sulfamide

Comme le montre cette évolution, et grâce aux travaux de Fourneau, ce n'est pas le produit coloré qui est bactéricide. D'autre part, la liaison azoïque ne concourt pas nécessairement à l'action des sulfamides.

Tous les expérimentateurs ont en outre remarqué qu'il existe une corrélation étroite entre les activités anti-bactériennes des préparations et la *position para* dans les groupes sulfamidés. En fait, seule la position para assure l'activité du produit.

Par ailleurs, à côté des sulfamidés, Buttle, puis Fourneau, montrent que les corps dépourvus de la fonction sulfamide, tels que les *Sulfones,* étaient doué de propriétés thérapeutiques nettes vis-à-vis d'un certain nombre de germes. Ainsi le *Rodilone* ou 1399 F.



Mais si leur action bactéricide est aussi nette, ils offrent une moins grande sécurité, étant donné leur plus grande toxicité.

Les sulfamidés employés au début dans les streptococcies ne tardèrent pas, au cours de ces dernières années, à voir s'élargir leur champ d'action, expérimentalement et cliniquement.

Colebrook et Kenny, en 1936, rapportèrent d'heureux résultats de la sulfamidothérapie sur des souris infectées au streptocoque.

Buttle, Parish, Mac Leod et Stephenson, en 1937, signalent son effet sur les bacilles typhique et paratyphique.

Ces résultats, surtout expérimentaux, furent confirmés par les observations cliniques.

Schwentker, Gelman et Long eurent de véritables succès par l'emploi du 1162 F dans la méningite gonococcique.

De même, Tiffeneau et Meyer, en France.

Duvernoix l'emploie avec succès dans la méningite septique octogène.

Martin et Delaunay signalent son action favorable dans la méningite à strepto.

Aux Etats-Unis, Decs et Colston, Russel et Hérold,

En France, Girard, Durel et Callix,

En Allemagne, Grütz, Felke, Schrens signalent les succès retentissants du 1162 F dans le traitement des gonococcies, principalement de la Blennorrhagie, où 80 % des malades étaient guéris.

Bohlmann cite des cas de guérison de gangrène gazeuse, faits qui semblent corroborés par les expériences de la guerre de 1939-1940.

Enfin, devant une action aussi polyvalente, certains auteurs devaient étudier son pouvoir sur le colibacille. Ce sont les Américains qui, les premiers, nous fournirent des observations, tant expérimentales que cliniques.

ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE

L'étude du sort du produit a montré que celui-ci passe dans le sang et que son élimination principale se fait par le rein au taux de 75 à 95 %.

La période entre l'administration du produit et son apparition dans le courant sanguin dépend évidemment de la voie d'absorption.

Après ingestion, il apparaît très rapidement dans le sang et son maximum de concentration est atteint entre la 2e et la 4e heure. Cette concentration dépend de deux facteurs : la dose administrée et le terrain. On a constaté que l'élimination urinaire était terminée en 60 à 75 heures en moyenne. Cette élimination est donc rapide et l'on doit en tenir compte dans la posologie en administrant les doses à intervalles assez rapprochés, toutes les trois ou quatre heures, et réguliers pour que la concentration optima soit constante.

Par voie intra-musculaire, le produit apparaît plus précocement dans le torrent circulatoire et son maximum de concentration est atteint dès la première heure.

Par la voie intra-veineuse, le maximum de concentration est atteint d'emblée, mais diminue rapidement.

Il semble donc d'après cette étude que, si les deux dernières voies sont à recommander dans tous les cas où il faut agir vite et où l'on exige une diffusion rapide, l'élimination se fasse cependant sur un mode plus rapide et que pour maintenir une concentration constante on soit obligé de répéter les injections assez fréquemment ou d'y associer l'administration orale où l'élimination se fait sur un mode plus lent, de même que la diffusion.

Dans les urines, le produit entraîne certaines réactions.

Comme l'ont montré Helmholz et Osterberg, en 1937, le Ph s'accroît sous l'action du sulfamide ou de la sulfapyridine.

En effet, l'étude du Ph montra des variations passant de 5,3 au début à 7,7 après traitement. Mais il ne s'agit pas là de variations constantes, surtout de variations présentant une différence aussi importante. Par ailleurs, chez quelques malades, le Ph était peu accru et chez d'autres il subissait de faibles altérations de la décimale.

Les mêmes auteurs et, d'autre part, Mellon et Shinn la même année, révélèrent que son action est renforcée en milieu alcalin, ce qui incita les auteurs à associer une médication alcaline.

Nous avons constaté également, surtout chez deux malades, un accroissement progressif du Ph, mais dans l'ensemble, le fait est assez inconstant et ne permet pas de tirer une conclusion.

Le produit diffuse également dans les autres milieux de l'organisme. Nous ne parlerons pas du L. C. R., où il passe constamment, même après ingestion.

On l'a retrouvé, au cours de la gestation, dans le liquide amniotique.

MODE D'ACTION

L'accord n'est pas encore fait sur le processus bactéricide du produit. Agit-il directement ou supplée-t-il à l'organisme, joue-t-il un rôle de catalyseur d'oxydo-réduction?

1° *Action indirecte :*

Mellon pense que les sulfamides empêchent la destruction par catalyse de certains produits cellulaires microbicides qui peuvent, dès lors, agir sur le germe.

Pour Levaditi, ils sensibilisent le germe et permettent sa destruction par l'organisme (sorte de mordançage).

R.-L. Mayer évoque la transformation en dérivés directement bactéricides, qui seraient des corps hydroxylaminés.

On a également pensé qu'ils agissaient en stimulant les forces de l'organisme.

2° *Action directe :*

Whitby pense que son action serait directe sur la capsule de certains germes qui se fragmentent et peuvent disparaître.

On a montré *in vitro* que sur des milieux de cultures du sang, l'action bactériostatique était renforcée par l'adjonction de leucocytes, soit par l'apport de sérum spécifique.

D'autres auteurs pensent enfin, en se référant aux expériences que nous avons signalées ci-dessous, qu'ils s'opposent à la reproduction et à la croissance des germes.

CHAPITRE II

Son emploi dans la thérapeutique anticolibacillaire

EVOLUTION DE LA THERAPEUTIQUE

Le traitement de la colibacillose a subi au cours de ces dernières années de nombreuses fluctuations et, d'autre part, au cours d'une même ère thérapeutique, les praticiens sont restés souvent divisés sur les moyens d'action qui devaient être adoptés pour lutter contre cette affection. Ces divergences profondes à première vue tiennent, pour une part, avant l'apparition de la chimiothérapie, aux différents concepts pathogéniques envisagés successivement.

Comme le montrent les rapports de Bickel et Decker, présentés en Suisse Romande en 1937, suivant la prépondérance qu'ont acquise au cours de ces années, l'une ou l'autre de ces pathogénies, les méthodes thérapeutiques ont varié en fonction de celle qui fut adoptée :

Dans la théorie hématogène, on cherchera à agir tout d'abord sur le tractus intestinal, empêcher la stase et aussi la pullulation microbienne. On associera les désinfectants et on réparera les désordres de la muqueuse intestinale pour favoriser le barrage.

Dans la théorie ascendante, par contre, dominera la désinfection du tractus urinaire, soit localement par des lava-

ges, soit à distance par des désinfectants s'éliminant par la voie urinaire.

Sur ces théories-bases vont venir se greffer des modalités. Ces dernières années domine l'idée de modifier le milieu urinaire, l'alcalinité ou tout au moins l'hypoacidité propre au développement du colibacille en tendant à l'acidification, obtenue par l'association d'un régime cétogène à la thérapeutique mandélienne. Ce traitement présente une variante, c'est la méthode de Meyer-Betz, que l'on pourrait qualifier de « douche écossaise », où l'on modifie le milieu en faisant passer brusquement, pendant de courtes périodes, le Ph urinaire du maximum d'alcalinité au maximum d'acidité. La thérapeutique mandélienne a suffisamment fait ses preuves, et nombreux sont les ouvrages qui la concernent; nous ne saurions nous y étendre davantage sans sortir du cadre de ce travail, nous en reparlerons plus loin à propos de ses rapports ou avantages réciproques avec la sulfamidothérapie.

Le praticien possédait encore un arsenal non négligeable pouvant suppléer aux précédents, à savoir tous les procédés d'immunothérapie, tels que sérothérapie, vaccinothérapie, bactériophagothérapie, sans parler du sérum de Porc redevable d'un certain nombre de guérisons.

Mais devant l'emploi de jour en jour plus étendu de la chimiothérapie, on était en droit de se demander si l'on n'aurait pas quelque avantage à utiliser dans la colibacillose les derniers corps trouvés, si ceux-ci ne nous donneraient pas des guérisons plus rapides, ou tout au moins plus de satisfaction, dans les formes rebelles à la thérapeutique mandélienne.

SULFAMIDOTHERAPIE DANS LES COLIBACILLOSES

La phase clinique actuelle fut précédée d'une ère de tâtonnement où les expérimentateurs essayèrent de préciser l'action *in vitro* du médicament sur les souches de coli,

de confirmer les résultats de quelques observations préalables et enfin de fournir des règles au traitement en se basant sur la concentration du médicament dans les humeurs.

I. — Etude Expérimentale.

Salvatore Luria rapporte dans le *Compte rendu de la Société de Biologie* 1939, l'étude expérimentale faite par lui à l'aide du 1162 F. Utilisant la méthode préconisée par Hill en 1902, il prélève un fragment de gélose d'une culture sur boîte de Pétri, étudiant parallèlement le développement de cette culture sur milieu sulfamidé liquide et solide, après étalement sur lame.

Il remarqua que dans un bouillon contenant 2 0/00 de sulfamides, le développement est plus faible, plus retardé qu'en milieu normal, et n'arrive jamais à la même densité.

Sur milieu solide, gélose contenant 2 à 3 0/00 de sulfamide, le développement des germes se fait au contraire, tout d'abord, aussi rapidement qu'en milieu normal. Mais si l'on attend, on constate qu'après deux à trois divisions le rythme se ralentit et au bout de 6 à 8 heures, où la densité des cultures témoins est élevée, les cultures sulfamidées présentent à peine quelques colonies d'une centaine d'éléments. Enfin, après 10 à 12 heures, il survient des images régressives typiques, ce sont de petits débris globulaires qui deviennent de plus en plus nombreux à mesure qu'une partie des bactéries pâlissent, deviennent irrégulières, se transformant en masses amorphes, et qu'on assiste à l'arrêt de la division des éléments.

D'autre part, si l'on pratique le repiquage des colonies sulfamidées en milieu sulfamidé, on constate des manifestations rappelant une véritable « *sensibilisation* », la désintégration se faisant sur un rythme très accéléré et on peut de cette sorte arriver à la stérilisation de la culture par repiquages successifs.

On obtient à peu près les mêmes phénomènes sur milieu solide.

Chandler et Janeway ont observé, par contre, que la sensibilité du coli diminue au contraire si, avant le réensemencement, on lave les germes avec du bouillon normal.

D'autre part, on assiste à un phénomène assez curieux : si on continue les repiquages, au lieu de noter une augmentation des phénomènes de sensibilisation obtenus tout d'abord, on assiste au contraire à la cessation de la sensibilisation, et vers le quatrième ou cinquième repiquage, il se manifeste comme une sorte « *d'accoutumance* », les bactéries se développant alors comme des bactéries normales au premier passage. Ce *phénomène* avait été mis nettement en évidence pour le strepto par Chandler et Janeway, et pour le B. diphtérique par Nitti, Philippe et Bovet. Avec le colibacille, ce phénomène est moins net. Ce n'est pas une véritable accoutumance que l'on observe, mais plutôt une perte de la sensibilisation, le germe reprenant un développement sur un rythme plus rapide, mais cependant sans aucune comparaison avec un premier repiquage.

Pour de nombreux auteurs, et en particulier S. Luria, cette accoutumance devrait être recherchée dans une véritable sélection des éléments plus résistants qui, seuls, persisteraient après quelques repiquages. C'est ce que l'on avait déjà observé en clinique puisque l'on avait noté qu'il existait une inégalité d'efficacité, donc inégalité de sensibilité.

C'est aussi l'avis de Kenny et Johnston, qui considèrent que toutes les souches de coli de l'urine sont inégalement sensibles au para-amino-phényl-sulfamide et en concluent que le sulfamide rend l'urine bactéricide pour certaines souches de coli, et que le pouvoir bactéricide de l'urine doit être proportionnel à sa teneur en sulfamide.

Les méthodes de laboratoire, pour déterminer le nombre des organismes vivants dans une culture donnent seule-

ment des valeurs approximatives. Ces auteurs proposent une méthode qu'ils intitulent : « Viable Counting method». Dans cette épreuve de recherche du pouvoir bactéricide d'une solution, on y ajoute une faible quantité de bacilles et on cherche à déterminer s'ils sont tués ou s'ils se multiplient.

Les auteurs donnent à leur méthode une haute valeur d'exactitude, car, disent-ils, il est possible d'obtenir des résultats qui indiquent apparemment, soit le développement, soit la mort des colonies. Les inexactitudes ne pourraient être attribuées qu'aux erreurs d'échantillons ou à la façon de dénombrer les germes. Il faut encore que le milieu de culture soit adapté au germe et qu'il y préside un expérimentateur averti : Voici la *Viable Counting method* telle que la décrivent les auteurs anglais :

« Au moyen d'une pipette compte-goutte, on prélève un « échantillon de culture d'urine, diluée au 1/30e, et sur les « aréoles d'une lame de gélose Mac Conkey, on laisse tom- « ber sur chacune 1/50e de cc. de chaque culture. Le liquide « s'étend rapidement et il est immédiatement absorbé par la « gélose périphérique. Après un certain temps d'attente à « l'étuve, les colonies sont dénombrées. Avec le colibacille « sur gélose Mac Conkey, la taille des colonies est telle que « l'on peut en compter 25 et plus pour une seule goutte. « En plus grand nombre, elles tendent à confluer, et c'est « pour cette raison qu'il convient de faire de fortes dilu- « tions. »

Cette technique, qui est basée sur celle utilisée par Miles en 1936, permet de compter rapidement un grand nombre de spécimens.

Il est possible, d'autre part, que l'effet bactéricide apparent du sulfamide soit dû simplement à une inhibition du développement s'exerçant sur les cultures à la surface des lames. Mais l'expérience réalisée montra que la concentra-

tion du sulfamide était insuffisante en surface, à cause de la diffusion dans la gélose, pour exercer une influence sur le développement.

Les résultats *in vitro* semblaient donc montrer que les résultats cliniques ne seraient pas uniformément bons. Cependant il n'y avait pas concordance entre les expériences, puisque deux souches résistant *in vitro* furent isolées d'infections qui rétrocédèrent rapidement au traitement.

On peut donc en conclure que si *in vitro* il y a inégalite de sensibilité des différentes souches de colibacille, il n'y a pas, d'autre part, concordance entre la sensibilité expérimentale et clinique, et ceci en faveur de la clinique.

II. — **Etude Clinique.**

Le premier qui en signale l'action fut Helmholz, de la clinique Mayo, en 1937, date à laquelle il publia un article comparant l'action des divers antiseptiques urinaires et où il concluait à l'efficacité incontestable des sulfamides, mais sans fournir de détail, ni de pourcentage sur les résultats obtenus.

Les essais sont d'autre part très récents, et les conditions actuelles ne nous ont pas toujours permis de nous procurer tous les ouvrages qui relatent les travaux qui nous intéressent et de toutes façons la littérature est assez restreinte.

Les travaux que nous signalerons ont trait aux manifestations aiguës et chroniques, mais surtout aux premières.

I. — Infections colibacillaires pures.

Pyélo-néphrites. — Nous les schématiserons suivant qu'elles sont apparues au cours d'un état gravide ou en dehors de celui-ci.

1° *Aiguës :*

a) *P. N. gravidiques.* — On n'est pas sans ignorer les remarquables résultats obtenus avec l'acide mandélique chez les femmes enceintes, mais, d'une part, le produit est parfois mal toléré par ces malades, parfois il reste sans action. Enfin, nous n'ignorons pas qu'il s'agit là d'infections toutes particulières, qui, quel que soit le mode de traitement employé et que leur évolution ait été ou non entrecoupée de rechutes, trouvent leur guérison la plus sûre avec la fin de la gestation.

Kenny, Johnston et von Habler en rapportent seize cas dont douze furent traités par les sulfamides. Chez une de ces malades, l'acide mandélique avait fait échec. Même les femmes présentant de l'albuminurie avec des signes de prééclampsie furent traitées et l'on ne nota aucune aggravation. Le pronostic immédiat est très bon. Les auteurs se basaient pour admettre la guérison sur la disparition des signes cliniques associée à la stérilisation des urines.

Ces auteurs constatent que chez 14 sur 16, la température revint à la normale en 48 heures, et en cinq jours les urines furent stérilisées. Quant aux deux dernières, qui furent des insuccès complets, il faut signaler que chez l'une d'entre elles, il existait une association microbienne de *Proteus vulgaris* avec une infection à colib. atypique.

Ils rapportent également 17 cas de pyélites dans les suites de couches où la guérison fut complète en trois jours.

D'une façon générale, la pyrexie fut limitée à deux ou trois jours seulement. Enfin, il n'y a pas à craindre de récidive aiguë lors de l'accouchement ou du post-partum.

Lelorier, à la Maternité de Port-Royal, signale l'intérêt d'une sulfamidothérapie préventive chez la femme enceinte ayant présenté une infection à colibacilles lors d'une grossesse antérieure. Il rapporte ainsi 18 cas de pyélo-néphrites gravidique avec traitement préventif, et 72 cas sans traitement. Mais il ne s'agit pas là d'un pourcentage et l'on

ne saurait avoir une idée précise, aussi ne le signalons-nous que pour mémoire.

Melton et Beck, en 1939, citent 15 cas, dont 12 furent guéris sans récidives. Deux autres cas, au cours du post-partum où un seul répondit au traitement.

Ces auteurs insistent tous sur la rapidité d'action et préconisent le traitement au cours de la grossesse, où le médicament est plus facile à administrer en période aiguë que les autres antiseptiques.

b) *Non gravidiques.* — Les Pyélo-N. sont également fréquentes en dehors de la grossesse et l'on en observe tant chez l'adulte que chez l'enfant.

Adulte : Kenny et Johnston rapportent 77 cas guéris aussi rapidement que dans la grossesse, avec une seule rechute, guérie rapidement par les mêmes moyens.

Melton et Beck, dans la *Lancet,* observent que sur 27 cas, 26 furent guéris en trois à sept jours, réagissant donc très rapidement, à l'exception de deux qui exigèrent dix jours pour arriver à une stérilisation urinaire totale.

Weiser rapporte, en mai 1937, 7 cas de colib. guéris par les sulfamides.

En France, Palazzoli a confirmé leur action sur le colibacille.

Enfant : Lereboullet signale aussi l'action heureuse des sulfamides, tant chez l'adulte que chez l'enfant et le nourrisson, et fait observer en outre la remarquable tolérance par ce dernier auquel il donne cinq comprimés à 0,20 par jour, ne se basant pour interrompre le traitement que sur l'examen des urines.

Babonneix signale leur action dans les colibacilloses, insistant sur la posologie à faible dose et en se basant sur le Ph.

Le docteur Boisserie-Lacroix se livre à une enquête dans les Archives de médecine infantile, et rapporte un certain nombre de cas.

Trois succès chez des nourrissons dont la colibacillose s'était révélée rebelle à toute thérapeutique.

Deux autres cas graves, dont l'un avec broncho-pneumonie, et qui tous deux ont été des échecs, mais l'un présentait des foyers d'infection graves : hydronéphrose gauche pyonéphrose droite.

L'auteur conclut à une efficacité peu évidente et à la contre-indication formelle chez les sujets qui ont un foie insuffisant; quant au mauvais fonctionnement rénal, il n'est pas en opposition avec le traitement, même les néphrites avec cylindrurie et albuminurie, à condition d'une surveillance attentive. Le médicament est au contraire indiqué dans les néphrites, sous la dépendance d'une septicémie dont le germe est sensible aux sulfamides.

Enfin, l'enfant, et surtout le jeune enfant, supporte très bien les sulfamides, et les accidents sont exceptionnels ou bénins chez lui.

Les rapports de G. Bickel et Decker, publiés dans la *Revue médicale de la Suisse Romande*, en mars 1940, dont les opinions sont particulièrement autorisées, sont absolus dans leurs observations et leurs conclusions à l'égard de l'efficacité du médicament.

Gessler et Lippens, 19 cas, aucun échec, mais deux récidives neuf mois et quinze jours après, respectivement guéries par une nouvelle cure.

2° *Chroniques :*

Là aussi les résultats furent univoques. Gessler et Lippens signalent dans la *Presse Médicale*, 19 cas de colibacillose chronique guéris par administration orale. Ce qui frappe, c'est, comme dans les formes aiguës, la rapidité de résolution de la température, en moyenne deux jours, les urines redevenant normales quelques jours plus tard. Ils concluent sans aucune équivoque à l'efficacité autant dans les formes aiguës que chroniques. (Mais rappelant les don-

nées posologiques d'Osgood, Higgis et Schlumberger, ils se trouvent d'accord avec eux pour prescrire des doses relativement faibles.)

Sur les 19 cas, observèrent seulement un échec sur un rein calculeux et deux récidives facilement jugulées.

Melton et Beck rapportent seulement 8 cas, dont 5 guérisons contre 3 échecs.

Johnston signale deux cas ayant résisté aux autres méthodes de traitement, même à l'acide mandélique, et qui furent rapidement guéris par les sulfamides.

Gournay et Molitor, d'une part, et Célice, Gougerot et P. Chastand insistent sur l'action d'un nouveau sulfamide dans les colibacilloses, le 2090 RP.

Ils auraient obtenu de remarquables résultats, signalant également sa parfaite tolérance chez le taré, le vieillard, les cancéreux. Ce produit donnerait moins de produits conjugués, ce qui lui confèrerait une action renforcée.

b) Cystites. — Nous n'envisageons ici que les cystites aiguës ou chroniques, s'accompagnant vraiment de pyurie à coli, laissant de côté délibérément les formes cystalgiques à urines claires s'accompagnant de temps à autre de simples décharges bactériurique si fréquentes chez la femme au cours des affections génitales et de la grossesse.

Dans ce cadre encore, l'action des sulfamides, si nous en croyons les auteurs, semble donner des résultats certains.

Kenny et von Habler relatent quatre cas :

Le premier présentait une infection mixte, colibacille en association avec le *Proteus vulgaris*. Le coli disparut dès le 3e jour et il fallut 7 jours pour clarifier complètement les urines. Il y eut une rechute mais uniquement à *Proteus vulgaris*. Les autres présentaient des cystites de date récente. Au bout de 12 heures les manifestations cliniques avaient

cédé et 48 heures après l'urine était redevenue stérile. Il n'y eut aucune récidive.

Beck et Melton rapportent 7 cas de cystites aiguës dont 6 guérisons et 1 échec et 12 cas de cystites chroniques dont 6 guérisons et 6 échecs.

Palazzoli rapporte un cas où au 3e jour disparurent la température et les signes de cystites et où les urines redevinrent normales au 9e jour.

II. — Infections associées

Nous n'avons envisagés jusqu'ici que les infections spécifiques où seul le colibacille est en cause. Cependant, il est assez fréquent de rencontrer d'autres germes associés au coli. Ce sont les autres bacilles gram négatif, ainsi que le *Staphylococcus aureus, Pseudomonas, Entérocoque,* sont facilement jugulés par le médicament, mais ils provoquent souvent des récidives et d'une façon générale le traitement demande plus de temps pour obtenir la guérison.

Mais, il est un germe dont la présence voue à l'échec cette thérapeutique, c'est le *Streptococcus fæcalis* déjà signalé par Helmhotz, puis par Melton et Beck. Ceux-ci pourtant signalent un cas où il se serait montré sensible. Mais habituellement, il se montre résistant même pour des concentrations supérieures au taux bactéricide normal.

Comparaison de l'action des sulfamides et des autres antiseptiques dans les infections urinaires.

Nous chercherons surtout à faire le parrallèle avec la dernière thérapeutique en œuvre, c'est-à-dire l'acide mandélique, laissant de côté les autres médicaments tels qu'uroformine, vaccins colitiques, bactériophage, sérum de Porc, etc.

Dans ce chapitre nous chercherons à faire un parallèle

entre les deux méthodes de traitement et à mettre en évidence les avantages de la méthode sulfamidée. Ce sont surtout les travaux de Helmholz de la clinique Mayo qui firent en 1937 le point de la question.

Helmholz précise qu'au cours de ces dernières années, il a eu des résultats d'une efficacité incontestable avec les sulfamides administrés *per os*. On obtient de cette façon aisément des concentrations rendant l'urine bactéricide, non seulement pour le coli, mais pour un certain nombre d'autres germes tels que l'aérobacter aérogènes, les germes du groupe Proteus et Pseudomonas qu'il est fréquent de rencontrer soit isolés, soit en association avec le colib. et où malgré leur susceptibilité aux sulfamides, ils retardent un peu l'évolution vers la guérison.

Le même auteur signale deux cas de pyélonéphrites à colib. qui cédèrent rapidement aux sulfamides (quelques jours) après un long traitement sans succès à l'acide mandélique. Parmi ces deux cas, l'un d'entre eux était une infection mixte, association avec de l'aérobacter aérogènes dans lequel les urines furent rendues stériles au 6e jour.

Le champ de l'acide mandélique a été considérablement réduit par la découverte des sulfamides, mais l'ancien médicament encore aujourd'hui est très employé non seulement dans certaines infections à streptocoques, mais aussi par tous ses effets sur les bactéries, cocci et bacilles analogues. On s'était basé pour le traitement acidifiant sur l'affinité du coli pour les milieux alcalins. Il semble donc qu'il faille faire intervenir une notion de Ph. Helmholz, à ce sujet, montre que le sulfamide à la même concentration était plus actif en milieu alcalin qu'en milieu acide. Après l'administration de sulfamide et surtout de 1162 F, l'urine est habituellement alcaline. Cette action du sulfamide dans l'urine alcaline est d'un grand intérêt, puisqu'elle n'exige pas de traitement préalable ou annexé. D'autre part, il est parfois très difficile d'acidifier une urine, à moins d'employer des fortes doses d'acide mandélique, ce qui ne va pas

parfois sans certains désagréments pour le malade, car il est des formes s'accompagnant de fermentations rendant cette acidification très difficile. Et ceci, non seulement dans les infections à coli, mais dans les associations avec le Proteus.

Cette action bactéricide en milieu urinaire alcalin est d'un grand intérêt dans les infections mixtes à Proteus et pour toutes les formes résistant à l'acide mandélique et dans les formes de traitement liées au Ph urinaire. L'acide mandélique est en outre difficile à administrer dans le stade aigu des infections urinaires.

D'autre part, l'acide mandélique a une action plus lente, il est mal toléré dans les pyélites de la grossesse comme l'indique Palazzoli. Cet auteur confirme l'exposé des auteurs américains signalant l'action bactéricide marquée en milieu alcalin, action qui est renforcée avec l'augmentation du Ph.

Pour une même concentration de sulfamide, Helmholz a montré que le pouvoir bactéricide augmentait si l'on passait du Ph 6 au Ph 7,5. Dans le premier cas aucun changement, tandis que dans le second cas, il a passé de 660 éléments à 0. L'acide mandélique par contre a une action nette quand il est éliminé à une C de 0,5 à 1 % et que le Ph urinaire est aux environs de 5, tout au moins inférieur à 5,5. Il faut donc pour qu'il agisse, que le rein fonctionne normalement.

Le sulfamide reste donc le médicament de choix dans les infections graves et aiguës où il faut agir rapidement.

Helmholz insiste sur le fait qu'un rein déficient ne peut secréter une urine ayant un Ph suffisamment bas et tenant le médicament bactéricide en une concentration suffisante. Il en est ainsi pour l'acide mandélique; par exemple :

Un rein normal peut excréter une urine ayant :

Ph 5 et un taux d'acide mandélique de 0,70%;

tandis qu'un rein malade aura des urines tendant à l'al-

calinité : Ph 6 et un taux d'acide mandélique éliminé seulement à une C de 0,2 %.

Or, dans ce cas la première urine est fortement bactéricide, tandis que la deuxième ne l'est pas du tout.

Au contraire, il est du plus haut intérêt de noter que le sulfamide est excrété à *un taux suffisant* pour avoir une action *bactéricide* même par des reins fortement altérés au point que le taux d'urée sanguine s'élève à 2 ou 3 grs. Tandis que l'acide mandélique joint à la Ketogenic diet et à la Méthénamine ne peut abaisser le Ph.

Quant aux résultats cliniques, si nous nous référons à la thèse de Caperaa (Bordeaux 1937), nous constatons que dans les rares cas signalés (3 sur 16), l'apyrexie fut obtenue assez rapidement, tandis que la stérilisation urinaire n'était atteinte que dans un intervalle de 5 à 30 jours et en moyenne dans les 10 à 15 jours qui suivaient l'installation du traitement.

Toxicité. — Contre-indications.

Au cours des colibacilloses, l'emploi des sulfamides peut entraîner les mêmes accidents toxiques qu'au cours de son emploi lors des autres infections. Cependant, il est un fait à retenir c'est que les accidents sont rares, ceci tenant à deux raisons, d'une part les doses peu élevées et d'autre part l'emploi peu prolongé.

Comme le fait remarquer Odilon Mercier dès 1938, ces accidents sont surtout imputables aux doses excessives employées au début. On employait, en effet, même au cours des colibacilloses, 7 grs par jour pendant 3 jours, pour décroître de 1 gramme. Cette posologie massive s'accompagna de nombreux accidents et l'on en arriva rapidement à des doses moindres pour prescrire 5 grammes en 24 heures pendant 3 jours, puis 3 grammes par jour pendant 4 jours et enfin la dose d'entretien de 2 grammes en 24 heures. Ces doses sont néanmoins, encore trop élevées et nous

verrons dans le chapitre réservé à la posologie, que les auteurs se sont efforcés de réduire encore ces doses, car l'une ou l'autre de ces méthodes ont donné des accidents qui ont entraîné l'emploi d'une thérapeutique moins agressive.

Quels sont les accidents observés ?

Nous pouvons les ranger en 3 groupes :

1° *Immédiats.* — Dont le début d'apparition varie de quelques heures à quelques jours. Ce sont des accidents habituellement bénins tels que céphalée frontale, asthénie, état ébrieux, troubles digestifs qui semblent plus marqués avec les derniers produits en date surtout du type sulfapyridine, troubles urinaires pouvant confiner à l'anurie, amaigrissement.

Mais quelques-uns cependant présentent un aspect plus dramatique :

Accidents de type anaphylactique, crises à type nitritoïde

2° *Précoces.* — Allant du 3e au 13e jour.

Cyanose : fréquemment observé et disparaissant avec la cessation du traitement.

Eruption, soit à type de photosensibilisation, soit érythèmes rubéoliformes ou morbilliformes.

Poussées thermiques brusques.

Troubles digestifs.

Ictères Pigmentaires.

Accidents rénaux, mais encore faut-il que le rein ait une fonction très amoindrie.

3° *Tardifs.* — Ce sont les plus graves. Parfois ils sont mortels. On les voit surtout en cas de traitement prolongé où les précautions habituelles ne sont pas observées et chez des individus tarés, principalement chez les hépato-rénaux.

Ce sont :

Toxicodermie, à type de dermite exfoliatrice ou avec gros œdèmes, albuminurie.

Nerveux, névrite des nerfs craniens et surtout la N. optique. Polynévrites surtout des membres inférieurs.

Hématologiques.

Intoxications, combinaisons avec hémoglobine, sulfhémoglobinémie, méthémoglobinémie, se traduisant par une cyanose intense et surtout diagnostiquable à l'étude spectroscopique.

Kenny, Johnston rapportent 7 observations où les manifestations cliniques étaient nettes, contrôlées par l'étude des bandes d'absorption. Ils signalent que pas une de ces patientes ne fut incommodée et sauf dans un cas qui dura deux semaines les autres n'excédèrent pas 7 jours. Jamais les auteurs n'arrêtèrent le traitement avant que la cure fut complète, mais aussitôt que l'urine fut redevenue stérile; mais si les manifestations colibacillaires furent guéries, les signes d'intoxication persistèrent encore quelques temps.

Mentionnons que von Hæbler signale deux cas d'accouchement prématuré et un avortement après le traitement sulfamidé. L'une des malades donna le jour à un enfant en excellente santé, pesant 5 livres (prématuré), alors qu'elle-même présentait des traces de sulfhémoglobinémie et méthémoglobinémie. Par la suite on ne nota aucune aggravation de cet état ni chez la mère, ni chez l'enfant.

On note encore parmi les accidents graves : des cas d'anémie lentement progressive, anémie hémolytique aiguë, hémoglobinurie grave.

Enfin l'agranulocytose qui se manifeste tardivement, du 7e ou 20e jour, mais seulement à l'emploi de fortes doses, donc chez des malades gravement atteints puisque leur cas nécessite une thérapeutique massive et prolongée.

Discussion. — A côté des accidents précédents dont est redevable la propre toxicité du produit employé, il faut faire une place au terrain sur lequel il est chargé d'agir. Cette question est d'autant plus importante dans le cadre qui nous intéresse que le rein est parfois lésé. Or, si cet organe primordial de l'élimination devient insuffisant, convient-il malgré tout de pratiquer une thérapeutique dont la toxicité sera probablement augmentée du fait de la rétention et des altérations rénales ? Or, nous l'avons vu à propos de l'étude comparative avec l'acide mandélique, le rein malade élimine le sulfamide à une concentration bactéricide optima, ce qu'il ne peut faire pour l'autre médicament. Un problème se pose donc : Faut-il abandonner une thérapeutique capable d'enrayer une infection qui est à la base des altérations rénales ? Faut-il craindre de voir s'aggraver l'état d'insuffisance rénale ou au contraire voir celui-ci s'améliorer avec la cédation de l'infection ? Les auteurs américains et en particulier Helmholz ont étudié de près la question et considèrent que l'élévation du taux d'urée sanguine ne constitue pas une contre-indication. Au contraire, la concentration est normale dans les urines alors que le taux de l'urée urinaire est fortement abaissé.

Melton et Beck signalent aussi un cas de septicémie à colibacille s'accompagnant d'élévation du taux d'urée sanguine et où l'amélioration clinique s'accompagna de la baisse du taux d'urée.

Mais nous croyons qu'il faut surtout considérer les insuffisances rénales récentes. Ces formes-là seraient moins intolérantes à la sulfamidothérapie que les vieilles insuffisances où les reins sont presque entièrement détruits et où leur altération est absolument indépendante de tout phénomène congestif ou inflammatoire pouvant céder à une thérapeutique anti-infectieuse. On ne devra donc pas employer les sulfamides chez les vieux rénaux, soit brightiques, soit des cardio-rénaux. Mais il n'y aura pas de con-

tre-indication chez les vieux prostatiques, par exemple, qui deviennent des rétentionnistes, des infectés et dont le rein subit le contre-coup se manifestant par une élévation du pourcentage de l'urée sanguine, taux qui s'abaissera avec l'amélioration de l'infection, ainsi que nous le montre l'observation n° V d'une cystite à colibacilles, où le taux de l'urée sanguine qui était au début du traitement de 1 gr. 95 est tombé à 0,45.

Dose toxique. — *Tiffeneau* et Meyer ont déterminé que pour le 1162 F le rapport des doses curatives aux doses toxiques, varie de 1/30 à 1/50. La marge est donc assez importante et les risques d'intoxication minimes; les incidents relèveraient pour ces auteurs plutôt d'une sensibilité individuelle ou d'une intolérance. Néanmoins comme l'ont montré de nombreux travaux, ces produits ne sont pas dénués de toute toxicité même à dose faible. Expérimentalement des doses de 200 milligrammes pour 20 grs de poids et plus chez la souris et 3 grs par kilog. chez le lapin, n'ont pas provoqué d'accidents.

Dosage.

Il a été démontré par Fuller en 1937 et Marshall, Emerson et Cutting, la même année, que le sulfamide est excrété dans l'urine sous deux formes : une combinée et une libre L'étude quantitative de celles-ci fut faite sur la plupart des spécimens qu'ils avaient étudiés. Ces auteurs dans leurs dosages ne rapportent que la totalité de la forme *libre* dosée. Il y a à leur avis, deux raisons pour cela :

1° Dans les spéciments étudiés, la proportion du sulfamide libre au sulfamide total était presque toujours la même.

2° La méthode d'estimation du sulfamide total est plus sujette à controverse que le mode de dosage du sulfamide libre.

Nous retiendrons surtout le fait que la proportion entre les formes libres et combinées étant presque constante, on peut se contenter en clinique pour juger de la concentration du médicament, du chiffre de sulfamide libre, ce que l'on demande avant tout à une telle recherche étant surtout un pourcentage.

Dans le sang, le médicament existe également sous les deux formes.

Principe du dosage

Ce dosage est colorimétrique et peut se faire avec deux réactifs :

1° Le B naphtol;

2° Le chlorhydrate de naphtyl diéthyl prophylène diamine, mais le second réactif est plus sensible et c'est le plus couramment employé. Les réactifs employés tout d'abord surtout pour le dosage du Dagénan qui était le sulfamide le plus communément administré ont été reconnus depuis non spécifiques. On peut donc les employer quel que soit le sulfamide à doser.

Le principe repose sur le fait suivant :

En faisant réagir un de ces réactifs sur une solution de sulfamide traitée par l'acide nitreux naissant (obtenu par le nitrite de soude en milieu acide) on aboutit, par diazotation, à la formation d'un azoïque coloré dont l'intensité de coloration est proportionnelle à la teneur en sulfamide de la solution traitée. On compare alors la teinte obtenue avec celle de tubes étalons préparés en utilisant des doses progressives d'une solution étalon titrée à 1 milligramme pour 100, de façon à composer une gamme colorimétrique. Le dosage se fera par comparaison au colorimètre de Dubosq.

Schéma de la réaction

Suivant le réactif employé, nous aurons :

1° Avec l'α diméthyl naphtylamine :

$$R - SO^2 N \begin{cases} H \\ H \end{cases} + NOOH + R' NH^2$$

nitrite de soude en milieu acide — groupement amine de l'α diméthyl

donne après transposition moléculaire :

$$R - SO^2 - N = N - R' NH^2$$

Diazoïque coloré, grâce au groupement NH^2

2° Avec le B naphtol :

$$R - SO^2 N \begin{cases} H \\ H \end{cases} + NOOH + R'OH$$ groupe Phénol

donne après transposition moléculaire :

$$R - SO^2 - N = N - R'OH$$

coloré grâce au groupement OH.

Les groupements OH et NH^2 qui donnent la coloration sont appelés auxochromes. Cette réaction appliquée directement ne donne que le taux de la forme libre.

Si d'autre part on procède à une hydrolyse de l'urine ou du sang par l'acide chlorhydrique normal et chauffé au bain-marie et que l'on procède à la même réaction que précédemment, on constate que la coloration augmente considérablement, surtout dans le cas de l'urine. On a donc libéré un produit conjugué facilement dosable par différence avec la forme libre préalablement étudiée.

Taux des sulfamides dans le sang et les urines.

Le pourcentage est en rapport avec les doses administrées. Dans les infections peu graves où nous donnions de 2 à 4 grs par 24 heures le taux moyen était :

Doses	*Sang*	*Urines*
2 à 4 grs.	2 à 6 millig.	50 à 100 millig.

et dans les cas sérieux, aux doses de 5 à 7 grs par jour :

Doses	*Sang*	*Urines*
5 à 7 grs.	7 à 10 millig.	100 à 150 millig.

D'autre part, chez un malade traité longtemps et chez lequel nous avons pratiqué des dosages répétés, nous n'avons jamais noté d'accumulation.

Le pouvoir bactéricide, comme on l'a montré, est fonction de la concentration du produit. Cependant les variations de concentrations sont assez grandes, mais si l'on veut obtenir la stérilisation urinaire, le taux ne doit pas tomber au-dessous de la moitié des chiffres optima indiqués.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Les accidents rapportés le sont surtout par les travaux des Etats-Unis et en Angleterre où la thérapeutique débuta et on doit surtout incriminer les doses massives employées à cette époque. Dans le cadre restreint de notre étude, nous avons expliqué pourquoi, en dehors de quelques cas graves, la toxicité du produit ne soit pas à redouter.

Sur quelle base établir cette posologie :

Certains auteurs ont cherché une méthode absolue en prescrivant en fonction du poids. Ainsi Long et Bliss ont proposé la technique suivante :

Injection de 1 cc. de sulfamide en sol, à 2,5 % par livre d'individu, à condition que le poids soit inférieur à 100 kg., en réduisant la dose à 0,75 cc. (3/4 cc.) si le poids excède 100 kg. Ce qui revient à injecter pour un homme de 60 kg, par exemple, 3 grs environ. Cette dose ne serait en outre appliquée que les 24 premières heures et les auteurs proposent de la réduire de moitié dès le deuxième jour.

Cette technique un peu trop absolue ne tient aucun

compte de la nature de l'infection et encore moins de sa gravité.

Théo Marti considère que 3 grs 5 quotidiens par os est une dose suffisante, efficace même dans les états infectieux graves et habituellement bien supportée. Il ne fixe pas de règle quant à la durée du traitement, mais se basant sur les cas de résistance possible, il met en garde contre un traitement trop prolongé.

Il donne pendant 4 jours, 2 grs 5 chaque jour, puis 2 grs par jour par la suite, se basant pour arrêter le traitement sur la stérilisation des urines. Cependant étant donné la résistance du germe à la longue, Cook préconise d'arrêter le traitement après une quinzaine, quitte à la recommencer après un arrêt de 10 à 15 jours.

Mercier de Montréal donne pendant 4 jours, 2 grs par jour et 1 gr 50 par jour pendant les 3 jours suivants. Pour cet auteur il est inutile de prolonger au-delà de 8 jours s'il n'y a pas d'amélioration, car l'effet se fait sentir dès le début.

Cook et Buchtel ont établi un tableau de prescription à doses progressives, puis régressives :

1er jour : 2 grs.
2e jour : 2 grs. 60
3e jour : 4 grs.
4e jour : 2 grs. 60

Ces doses ne sont surtout que des chiffres moyens et que l'on adaptera au différentes circonstances de tolérance et de gravité de l'infection.

Melton et Beck estiment que beaucoup de malades qui recevaient des doses de 1 gr. 50 et 2 grs par jour furent guéris dans d'aussi bonnes conditions que ceux qui pour des infections analogues recevaient auparavant de 3 à 5 grs.

Mais on voit que tous les auteurs se sont surtout efforcés de diminuer les doses. L'usage des petites doses dans

les récents traitements, associé à de plus fréquents examens d'urine, ont montré que les doses globales employées et la durée du traitement pouvaient être beaucoup plus réduites qu'on ne l'avait cru nécessaire; en général la guérison fut dès lors obtenue en quelques jours. Les chiffres que nous avons donné sont valables pour les adultes. Pour les enfants et les nourrissons on s'est efforcé de fixer une moyenne théorique.

La sulfamide a été prescrite également *en fonction de l'âge* et d'après Helmholz, on doit donner :

Nourisson : 0,03 à 0,65 par jour.

Enfant suivant l'âge :

2 à 4 ans : 0,65 à 1 gr. pro die.
4 à 8 ans : 1 gr à 1 gr. 6 pd.
8 à 12 ans : 1,3 à 2 gr. pd.

D'autre part :

1er année : 0,75 à 1,50.
2 ans : 1,50 à 2 grs.
5 ans : 2 gr. à 3 grs.
10 ans : 3 gr. à 4 grs.

On arrive aux doses d'adulte, mais rappelons-nous un principe général : l'enfant présente une tolérance remarquable, ainsi on pourra administrer au nourrisson dans des formes sérieuses une dose globale de 10 à 12 grs. et même le double dans des cas graves.

Administration.

Elle doit répondre à trois règles générales :

1° *Dégressive.* — Donner des doses fortes dès le début, mais ne pas les maintenir au-delà de 3 à 4 jours.

2° *Fractionnées.* — Que ce soit chez l'adulte et encore plus chez l'enfant et le nourrisson.

3° *Durée du traitement sera court.* — Il ne devra pas excéder 10 à 15 jours pour Helmholz, 8 jours pour Mercier. De toutes façons si l'on est obligé de prolonger au-delà, pratiquer toujours un examen de sang au 10e jour pour prévenir la granulopénie, l'anémie hémolytique.

Au début on donnera donc des doses fortes, autant que le permet l'état général. Maintenir ces doses fortes jusqu'à défervescence, et diminuer ensuite d'une façon progressive en donnant globalement une moyenne de 15 à 20 grs dans les pyélonéphrites.

Dans les cas de cystites, les doses seront moindres, mais plus étalées, il faudra prolonger davantage le traitement. Mais 10 à 12 grs dans les cas favorables sont amplement suffisants.

Des doses trop faibles peuvent créer de la sulfamido-résistance au germe.

On a conseillé de se méfier des malades qui avaient déjà reçu des sulfamides, un nouveau traitement pouvant créer des phénomènes de choc. Quoique nous n'en ayons jamais observé personnellement il vaut mieux étudier la sensibilité en donnant dans ce cas, une faible dose, 1 comprimé ou 1/2 comprimé par exemple, et atteindre rapidement la dose d'attaque s'il n'y a pas de réaction.

Il faudra maintenir le pourcentage d'élimination à un taux suffisant et les partisans proposent de faire boire de 1 à 2 litres par 24 heures. Cependant d'autres auteurs se posant non au point de vue toxicité, mais efficacité, recommandent de ne pas faire trop boire le malade pour ne pas abaisser la concentration au-dessous de la moitié des chiffres optima que nous avons indiqué. D'autre part, d'importantes boissons risquent d'entraîner une élimination trop rapide. Nous ne sommes partisans des boissons abon-

dantes que lorsque le taux d'urée est un peu au-dessus de la normale.

On suivra également les variations du Ph. Si l'alcalinisation ne s'opère pas facilement et si la stérilisation ne s'obtient pas rapidement il vaut mieux changer la méthode.

4° *Voies d'administration :*

— Comprimés *Per os.* — La plus fréquemment employée, celle dont l'usage est le plus facile et qui n'exige pas la présence continuelle du médecin.

— *Formes solubles.* — Pouvant s'administrer par voie intra-veineuse ou intra-musculaire.

La voie orale. — On donnera des doses fractionnées de façon à répartir à des distances régulières des doses égales, pour obtenir une concentration constante. Elle a l'inconvénient de ne pas être toujours bien tolérée : brûlures gastriques, vomissements exigeant parfois l'emploi des formes solubles.

Cependant par l'adjonction de bicarbonate de soude : 0,50 gr. par prise, on peut augmenter la tolérance. Personnellement nous donnions les comprimés de sulfamide écrasés et mélangés au bicarbonate et nous avons obtenu une meilleure todérance par ce genre d'administration.

Les formes solubles seront employées, soit lorsque l'on voudra frapper rapidement, obtenir une diffusion plus rapide, soit lorsqu'il y a intolérance gastrique. On peut également associer les deux formes d'administration pour compléter les doses orales.

Personnellement, nous référant à la méthode Génevoise signalée dans le rapport de Bickel, confirmée par Mercier, nous avons obtenu de bons résultats par un traitement de consolidation, la stérilisation une fois obtenue, à raison de 1 gr. 50 pendant 5 jours. La cessation trop rapide du traitement favorise les récidives. Mercier recommande égale-

ment dans les formes chroniques des prises post-prandiales, mieux supportées, 1 heure après les repas joint à une diète alcalinisante.

Instillations. — D'autre part, au cours de certaines poussées de pyélonéphrites et dans les cystites (encouragé par les conseils de M. le Professeur Darget), nous basant sur l'expérimentation in vitro, montrant l'attaque directe du germe dans des cultures additionnées de sulfamide, nous avons pratiqué des *instillations* du bassinet et de la vessie avec des solutions de sulfamide à 3 %. Comme le montrent nos observations, nous avons pratiqué une numération microbienne avant et après instillation et nous avons obtenu un abaissement de l'indice microbien, parfois même la stérilisation après la première instillation.

Contre-indications.

En général, il faudra se dispenser de toute adjonction d'autre médicament. Il faudra surtout éviter tout apport de soufre supplémentaire, médicamenteux ou alimentaire, même le sulfate de soude, de magnésie. Eviter également l'emploi de pyrazolones, le traitement spécifique, les sels d'or comme le signale Th. Marti.

En dehors de ces précautions indispensables, il faudra tenir compte du terrain :

Comme l'ont montré de nombreux auteurs la :

Grossesse n'est pas un obstacle.

Néphrite, signalée comme contre-indication par certains, et par d'autres, considérée comme ne devant pas entraîner la suspension du traitement, même avec un taux élevée d'urée sanguine.

Nous pensons que cela vaut surtout pour les néphrites aiguës passagères et les formes chroniques peu accentuées;

Lithiase : Tous les cas de lithiase, soit dans la littérature, soit personnels, sont vouées à l'échec. Il peut y avoir une amélioration transitoire, mais les récidives sont courantes tant que le calcul n'est pas enlevé.

Echecs.

Présence d'autres foyers infectieux

Toutes les fois qu'il y aura un foyer d'infection uréthral ou vésical la guérison est difficile à obtenir et on assiste à un retour d'infection, la cure chirurgicale ou la guérison médicale du foyer lui-même entraîne simultanément la guérison de l'infection, comme le signale Hüber.

Il en est de même des infections pelviennes de la femme qui s'accompagnent fréquemment de colibacillose. Mais là encore, ce qui domine, c'est le foyer génital et l'on assistera le plus souvent à l'échec de tous les désinfectants urinaires sulfamides ou ac. mandélique. Ces malades relèvent davantage d'une intervention chirurgicale qui guérira à la fois le foyer et sa résultante urinaire.

La plupart des échecs enregistrés relèvent d'une infection urinaire chronique, calcul ou diverticule de la vessie. rétention et particulièrement lorsque les reins fonctionnent mal, ou d'autres états débilitants, tels que le grand âge ou une anémie.

Infections associées

Un facteur de plus d'échec et que nous avons déjà signalé dans notre étude, est l'association d'infections bactériennes et particulièrement avec le streptococcus fœcalis, connu pour sa résistance à l'action du médicament du groupe sulfamide, même pour des concentrations du médicament bien au-dessus du taux bactéricide habituel.

Il faut donc, comme le dit Helmholz, rechercher le type

d'infection rénale, colibacillaire pure ou associée, préciser l'état de la fonction rénale, la présence ou l'absence de stase urinaire, établir les conditions spéciales qui déterminent le choix de l'antiseptique. Le mode d'administration, la concentration du médicament dans l'urine, le Ph urinaire, l'action de la drogue sur les différents bacilles, la diminution de la fonction rénale et la possibilité d'effets toxiques, sont des facteurs à prendre en considération.

Médicament.

Quel médicament employer ? De nombreuses spécialités s'offrent à nous. Nous ne ferons ici aucune réclame particulière pour l'une d'entre elles. Nous nous bornerons à signaler que nous avons chez nos différents malades employé indifféremment le 1162 F spécialisé sous le nom de Néo-Coccyl, la sulfapyridine Zizine, le 693 MB ou Dagénan dont la vogue se passe de commentaires, soit sous la forme de comprimés, soit en solutions injectables ou diluées au taux voulu pour pratiquer des instillations vésicales ou du bassinet. L'Albucid fut également employé avec succès mais il nous semble que ce dernier médicament est moins bien toléré par voie gastrique que les précédents et s'accompagnerait aux mêmes taux de petits incidents tels que maux de tête, asthénie, vertiges. Cela tient peut-être à un état de sensibilité particulier du terrain.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

A PYELONEPHRITES NON GRAVIDIQUES.

1. Enfants.

Observation I

(due à l'obligeance de M. le Docteur Henry Duvergey).

D... D... 26 mois.

Enfant présentant un amaigrissement très important depuis plusieurs mois, s'accompagnant de température par intermittence.

Examen clinique se révèle absolument négatif.

Examen des selles est normal.

La température persistant, on fait un examen d'urines.

17-10-40: Pyurie très importante avec colibacille staphylocoque et streptocoque en abondance.

On traite la petite malade par les sulfamides, à raison de 1 gr. par jour pendant trois jours en donnant des doses fractionnées de 1 demi-comprimé à la fois. Très bien toléré et bien absorbé.

20-10-40 : Examen des urines : présence de quelques leucocytes et quelques staphylocoques.

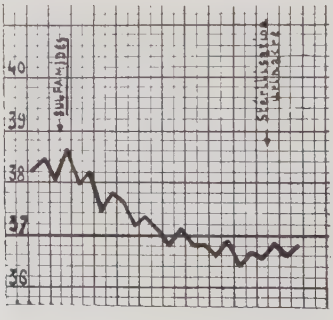
La stérilisation n'est parfaite que le 27.

22-10-40 : Disparition de la température.

On continue le traitement par absorption d'eau de la Preste et des ampho-vaccins pour parfaire la consolidation.

Evolution. — Deux mois après, l'enfant n'urine que très rarement au lit et a engraissé de 2 kilos.

Stérilisation urinaire.



Observation II

(*due à l'obligeance de M. le Docteur Boisserie-Lacroix*).

Enfant Ma... J., 6 ans.

Colibacillose à forme *septicémique* :

En fin février 1940, température à clochers élevés et à oscillations rapides, pendant laquelle on ne pose pas de diagnostic.

Puis, la colibacillose reconnue :

Vaccin colitique pendant quatre à cinq jours sans succès.

On remplace par : Uroformine 1 gr., associée au phosoforme en sirop, la température baisse pendant 48 heures aux environs de 37°, puis dès le 4 mars, elle remonte rapidement à 39, et le 5 elle dépasse 40°.

On donne alors des sulfamides dès le 5 :

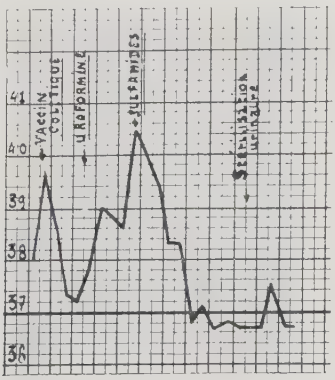
2 comprimés fractionnés en 4 pendant 4 jours : 1 gr.
1 comprimé 1/2 fractionné en 4 pendant 3 jours : 0,75.
1 comprimé fractionné en 4 pendant 2 jours : 0,50.

Au total : 7,25 grs.

L'urine est stérile après six jours.

Dès le premier jour, la température commence à tomber en escalier. Apyrexie le 9. Légère rechute du 11 au 13 et terminaison définitive le 15.

Pas de récidive.



Observation III

(*personnelle*).

Enfant Maurice G..., 8 ans.

Début, 14 juin 1940.

Température : 39°5.
Mictions fréquentes peu douloureuses.
Urines troubles.

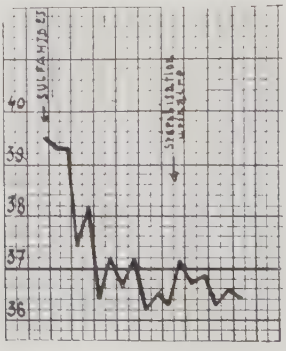
Pyurie à coli.

Traitement :

Dagenan : 3 jours : 2 gr. fractionnés.
3 jours : 1,50.
4 jours : 0,50.

Total : 12,50 gr.

Dès le troisième jour, température à 37°3, 38°2 le soir.
Apyrexie le cinquième jour.
Urines claires le cinquième jour.
Stériles le septième.
Pas de rechutes.



Observation IV

(*due à l'obligeance de M. le Docteur Boisserie-Lacroix*).

Bou..., 9 ans.

Entrée le 20 juin 1940 à l'hôpital des Enfants pour syndrôme infectieux avec température élevée.

Examen d'urines révèle une pyurie à colibacilles.

Le 22, le traitement sulfamidé est institué. La température à ce moment atteint 40°2.

On donne pendant 3 jours : 2 grs.
4 jours : 1 gr.
3 jours : 0 gr. 50, consolider.

Au total : 11 gr. 50.

La température est redevenue normale au quatrième jour et la stérilisation des urines était complète le septième jour.

Le Ph au milieu du traitement était à 7,4.

2. **Adultes.**

Observation V

(*Service de la Clinique Urologique*).

Har... Je..., 45 ans.

Lithiase vésicale, compliquée d'infection mixte pyélonéphritique.

A son entrée, 15 décembre 1940, ce malade présente une température aux environs de 38°. Le taux de l'urée sanguine est de 1 gr. 95.

On commence le traitement :

4 grs. par jour pendant 4 jours.
2 gr. 50 par jour pendant 3 jours
1 gr. par jour pendant 5 jours.

Au total : 28 gr. 50.

Le dosage des sulfamides a montré :

Dates	*Urines*	*Sang*	*Ph urines*
28 novembre	25 millig.	6 millig.	
2 décembre	60 »	10 »	7
5 décembre	75 »	12 »	7,3
6 décembre	70 »		6,6

Le 5, le taux d'urée sanguine est revenu à 0,45.

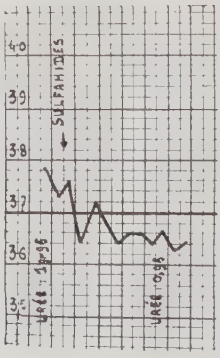
Examen bactériologique avait révélé une infection mixte à *colibacilles, staphylo, strepto, entérocoques,* avec prédominance du coli : 6 par champ.

Le 3 décembre : disparition des germes, persistance du coli mais seulement 1 par champ.

Résultats. — On n'a pu guérir le malade. Mais il a été profondément amélioré et a pu subir l'intervention plus facilement.

Après l'intervention qui a retiré un très volumineux calcul, l'infection a repris. Sulfamides ont donné depuis lors des résultats médiocres.

Malgré les doses très importantes reçues, pas de modification de la formule sanguine.



Observation VI

(*due à l'obligeance de M. le Docteur Henry Duvergey*).

Dey... Mar..., 19 ans.

Entrée dans le service le 19 juin 1940.

Malade depuis le 17. Phénomènes de cystite avec S. G. assez légers. Pyurie très importante.

A son entrée, la température oscille entre 36°8 et 37°2, et le 22 juin, s'élève à 37°8.

Examen : Pyurie à *colibacilles.*

Traitement : 23 juin :

Dagenan : 2 comprimés (1 gr.) par jour pendant 5 jours.

1 comprimé (0.50 gr,) par jour pendant 3 jours. comme traitement de consolidation.

Au total : 6 gr. 50

Température revient normale en 48 heures.

Urines stériles le 28 juin (cinq jours après).

Exéat le 4 juillet.

Pas de récidive.

Observation VII

(*personnelle*).

Jean Mar..., 47 ans.

Entre à l'hôpital avec diagnostic de paratyphoïde. Hémocultures et séro-dg. sont négatifs.

Examen d'urines révèle une légère pyurie. Présence de coli. Pas de signe de cystite.

Traitée par septicémine. Une injection par jour du 5 au 16 juillet 1940.

La température descend avec quelques nouvelles poussées.

Apyrexie le 15 (après dix jours). Urines : pas de pus. Persistance de quelques coli.

Rechute le 27-7-40. on fait les doses suivantes de sulfamide : 222, 1,5, 1,5, 0,5, 0,5.

Apyrétique le septième jour (2-8-40). Stérilisation urinaire incomplète.

Rechute le 15-8-40 : Apyrexie le 23 (huitième jour).

Reçut 10 grs. chaque fois.

Cette femme présentait en outre une métro-annexite, qui

explique l'échec partiel de la thérapeutique et les rechutes. Un traitement connexe lors de la dernière rechute joint à la sulfamidothérapie à raison de l'ultime rechute.

Exéat le 31 août sans nouvelle rechute.

Résultats. — Rechute jugulée par le même traitement. Notons cependant que si la speticémine avait eu raison des manifestations thermiques, seul le sulfamide entraîna la stérlisation des urines.

Observation VIII

(*due à l'obligeance du Service de M. le Professeur Mauriac*).

Bran... Ma..., 36 ans.

Début le 21-8-40.

Douleurs lombaires gauche. Le soir, température à 40°.

Pas d'amélioration jusqu'à son entrée.

La température persiste à 40°.

Urines troubles. Cystite.

Urines :

24-8-40 : nombreux leuco, quelques c. épith. Colib. Albumine, 0,02.

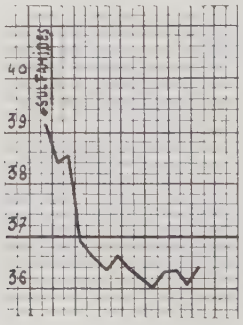
27-8-40 : Traces d'abumine et acétone.

30-8-40 : Quelques c. épith. Pas de germes.

Traitement : 4 gr. les deux premiers jours; 2 gr. les deux jours suivants, et 0,50 pendant deux jours.

Total : 13 grs.

Résultats : Apyrexie le 26-8-40. Stérilisation le 30-8-40.



Observation IX

(*due à l'obligeance du Service de M. le Professeur Mauriac*).

Rib... Ma..., 38 ans.

Début, 12 septembre 1940.

Douleur lombaire intense. Asthénie.

La température monte les jours suivants et le 14 septembre elle est à 39°3. Elle oscille jusqu'à son entrée à l'hôpital de 37°5 à 39°5, avec céphalée, nausées.

Examen d'urines :

20-9-40 : Nombreux leuco; quelques cell. épith. Albumine, 0,20.

21-9-40 : Hémoculture négative.

23-9-40 : Colibacilles.

Traitement :

23, 4 gr.; 24, 4 gr.; 25, 3 gr.; 26, 3 gr.; 27, 2 gr.; 28, 2 gr. 18 gr. en totalité.

Le 2-10-40 : Urines stériles.

Température normale le 26 septembre 1940.

Observation X

(*due à l'obligeance du Service de M. le Professeur Mauriac*).

Bau... Jea..., 65 ans.

A la date du 4 septembre 1940, accuse une douleur sus-pubienne qui persiste avec exacerbation à la miction.

Dans la nuit du 11 au 12, frisson, élévation de température.

Douleur costo-vertébrale droite s'irradiant sur le trajet de l'uretère correspondant.

Les 12, 13, 14 traitée par injection septicémine. Echec complet.

Le 13, l'analyse révèle une pyurie à colibacilles, avec une légère albuminurie, 0,10.

Devant cet échec : Dagenan :

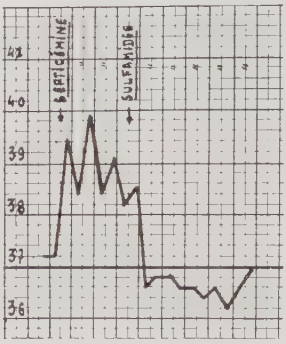
15, 16, 17, 18, 19 : 2 gr. pd.

20, 21 : 1 gr. pd.

Total : 12 gr.

Le 20, aseptie urinaire. Absence de flore microbienne.

La température est tombée depuis le 16, deuxième jour du traitement.



Observation XI

Ra... Mar..., 35 ans.

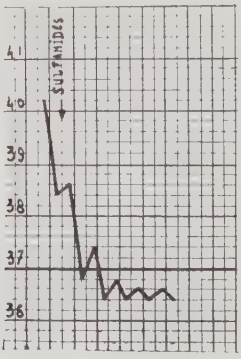
Début, 16 septembre.

Vive douleur lombaire, par crises paroxystiques.

Température par poussées à 40-41°.

Amélioration passagère le 29.

Recrudescence de la douleur s'accompagnant d'élévation thermique à 37°5, puis 40°5.



Entre à l'hôpital le 2 octobre 1940.

Antécédents. — Précédentes crises au cours de ses grossesses (cinq grossesses).

Examen. — Douleur accusée au point costo-lombaire. Température élevée à 40°.

Le 3-10-40. — *Urines :* q. 750. Albumine, 0,07; légère présence de sels biliaires. Très nombreux leucocytes; quelques cellules épithéliales. Pas de cylindres. Bâtonnets gram. négatifs, type coli.

Traitement : 3, 6 gr.; 4, 4 gr.; 5, 4 gr.; 6, 4 gr.; 7, 2 gr.

Au total : 20 grs.

Le 8-10-40 : q., 1.600. Stérilisation. Pas d'albumine.

Observation XII

(*personnelle*).

Fa... Gi..., 35 ans.

Asthénie. Douleurs lombaires. Légère température subfébrile.

Examen urines totales le 13 août 1940:

Polynucléaire lysés. Cellules desquamation. Pas de B. K.

Le 24 septembre 1940 :

Pas d'éléments anormaux. Pas de B. K.

Le 13 octobre :

Reprise de la température.

Division d'urines :

Totales : Pyurie à coli. Recherche du B K négative.

Rein gauche : *Pyurie à coli.*

Rein droit : Quelques hématies. Pas de pus. Pas de microbes. Pas de B K.

Traitement sulfamidé :

A partir du 14 : 3, 3, 3, gr., 1.5, 1.5, 0.5, 0.5, 0.5, 0.5.

Total : 14 grs.

Urines stériles le 19 octobre 1940.

Pas de rechutes.

Température normale à partir du 17.

Observation XIII

(due à l'obligeance du Service de M. le Professeur Mauriac)

Vir... Ma..., 37 ans.

Début, 11 décembre 1940.
Douleurs costo-lombaires droites.
Phénomènes de cystite surajoutés.
A son entrée, le 14 décembre 1940 :
Vive douleur, fosse lombaire droite. Défense.
Points urétéraux douloureux.
Le 17, clocher à 38.
Vomisssements bilieux.
Le 25, urines claires, amélioration.
Radio : légère dilatation pyélique droite.

Urines : 17.10.40.

Bact. : Nombreux leuco; quelques hématies; nombreux batonnets gram. négatif type coli.

Chimiq. : Albumine - 2 grs.

24-10-40 : Nombreux leuco; quelques c. épith.; batonnets gram. négatif; quelques coccì.

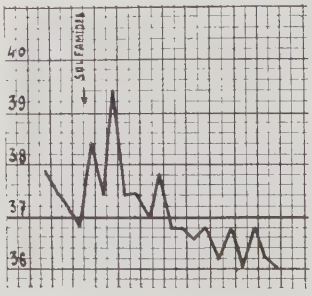
2-11-40 : quelques leuco. et c. épith.; quelques cocci. gram. positif.

Urines pas complètement stériles.

Mais amélioration signes cliniques, disparition coli.

Traitement :

16, 17, 18 : 4 grs; 19, 20, 21 : 2 grs de sulfamides.



Observation XIV (*personnelle*).

Vit.., âge : 57 ans.

Entrée : Le 29 janvier 1941 pour état fébrile avec Pyurie s'accompagnant de douleurs lombaires. Etat fébrile.

Cette malade a été opérée en 1931 d'un ulcus gastrique de la petite courbure.

Actuellement, l'amaigrissement très important, les douleurs non rythmées, la perte de l'appétit joint au dégoût électif pour les viandes et les corps gras, la fétidité de l'haleine, le teint blafard, l'existence d'une masse dure, lobulée dans la région sus-ombilicale en association avec les examens para-cliniques, font craindre que cette pyélonéphrite ne soit sous la dépendance d'un néoplasme digestif.

Néanmoins, on administre :

3 grs pd, pendant 3 jours; 2 grs pd, pendant 2 jours; 0,5 grs pd. pendant 4 jours; total : 15 grs.

A ce traitement succède :

Au 2e jour : abaissement de la température,

Stérilisation urinaire le 3 février (cinquième jour).

Bien supporté malgré le terrain taré.

Observation XV

(*Service de la Clinique Urologique*).

Kr.., Jos..., 43 ans.

Dilatation Pyélo-urétérale avec surinfection à colib. chez un malade présentant une épididymite bacillaire..
présentant une épididyurite bacillaire.

Température subfébrile. Pyurie légère à coli.

Administration de sulfamides :

2 grs. par jour pendant 4 jours à partir du 2 décembre; 1 gr. 50 par jour pendant 2 jours; 0 gr. 50 par jour pendant 3 jours; total : 12,50 grs.

Chez ce malade le dosage des sulfamides a montré :

Dates	*Doses*	*Urines*	*Sang*
2 décembre	2 grs;	7,5 millig.;	0,6 millig.
3 décembre	2 grs;	7,5 millig.;	2 millig.
4 décembre	2 grs;	5 millig.;	1 millig.
5 décembre	2 grs;	15 millig.;	1 millig.
6 décembre	1 g 50;	12 millig.	
7 décembre	1 g 50;	5 millig.	

Ce sont des taux très faibles, mais les doses étaient également très faibles.

Stérilisation urinaire le 6. Quelques cell. épithéliales.

Pas de microbes.

Observation XVI

(*Service de la Clinique Urologique*).

Cog..., âge : 33 ans.

Lavage de bassinet avec albucid à 3 %.

Entré dans le service avec un syndrôme de Polyurie trouble et des stigmates généreux faisant penser à une bacillose rénale.

Il accuse par intermittences de petites crises douloureuses lombaires gauche.

On fait une division d'urine le 7 décembre 1940.

Rein gauche : quelques staphylo. et colibacilles.

Traitement : On fait une *instillation* de sulfamide à 3 %. de son bassinet gauche.

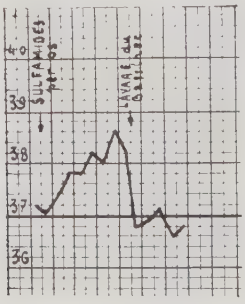
L'examen après : à gauche : Pas d'éléments anormaux.

Les douleurs sourdes ont cessé depuis lors.

Et nous avons noté une légère augmentation de la diurèse dans les jours qui ont suivi, moins nette cependant que dans l'observation suivante.

Donc amélioration incontestable, tant clinique que bactériologique.

Pas de rechutes.



Observation XVII

personnelle.

Fran..., 53 ans.

Lavage du bassinet avec soludogénan à 3 %.

Malade présentant une vieille lithiase du rein gauche ayant nécessité une néphrostomie en 1938.

Depuis lors, formation à répétition de nouveaux calculs, s'accompagnant de poussées douloureuses et d'ascension du pouls et mouvement subfébrile et de pyurie constatée microscopiquement.

A partir du 4 décembre, la température s'élève légèrement à 37°7, 37°8.

On pratique une analyse après cathétérisme urétéral qui révèle une pyurie à *Coli et Strepto.* du rein droit.

Instillation du bassinet droit avec sol. de sulfamide à 3 % en laissant la sonde à demeure. Le malade reste sans uriner les 4 heures qui suivent. Puis survient une débâcle avec soulagement.

Dans les jours suivants, on note pendant 10 jours consécutifs un accroissement de la diurèse de 300 grs par jour en moyenne. La crise douloureuse ne s'est pas reproduite depuis 2 mois 1/2, alors qu'elles survenaient auparavant tous les 4 à 5 jours.

Amélioration clinique et bactériologique.

Observation XVIII

(*Service de la Clinique Urologique*).

Tr..., 33 ans.

Entre le 30-1-41 dans le service pour douleur costo-lombaires droites, sourdes, mais sur lesquelles viennent se greffer des crises paroxystiques surtout en fin de journée. Crises calmées par le repos en station allongée.

L'examen révèle une Pyurie à colibacilles et la division des urines montre une image identique concernant le rein droit, tandis que le rein gauche est indemne.

Le 3 février 1941.

On fait à cette malade une *instillation* de son bassinet avec une solution à 3 %.

Examen : le 4-2-41.

Urines stériles.

Pas de rechutes.

B PYELONEPHRITES GRAVIDIQUES.

Observation XIX

(*due à l'obligeance de M. le Docteur Lafargue*).

Rod... Is..., 21 ans.

Entre le 3-9-41.

Malade enceinte depuis fin mai 1940. Grossesse de 5 mois.

Début brusque.

Douleur vive région costo-lombaire droite le 1er octobre 40.

La température s'élève à 39, 40.

Depuis le début de sa grossesse, cette malade présentait :

Pollakyurie, 7 à 8 fois par jour; urines troubles.

Pas de cystite.

L'examen révèle en dehors des S. G. un point costo-vertébral droit très douloureux, des points urétéraux supérieurs et inférieurs très douloureux.

Examen d'urines :

4.10.40 : Nombreux poly en voie de cytolyse; Flore très abondante; bacilles gram. négatif, type coli.

Chimique :

Ph : 6, 8. Albumine : 0,80. Présence d'acétone.

Traitement :

4 : 2,50 gr. par dose. Mal supportés; 5 : 1 gr. en soludagénan; du 6 au 11 : 0,50 par dose.

Total : 6 gr. 50.

Cette dose minime suffit à faire disparaître les manifestations cliniques.

La malade a présenté depuis une récidive facilement jugulée par le même traitement.

Revue en décembre, aucune récidive.

Observation XX

(*Hôpital Boursier*).

Lab... Mar..., 19 ans.

Grossesse de 5 mois.

Début : 18 janvier 1941.

Frissons, douleur lombaires droite, température.

Le 20 : température à 40.

Entrée à l'hôpital le 22-1-41.

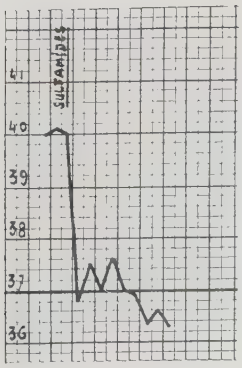
Température à 40. Pouls à 140

Point costo-lombaire droit très net.

Analyse : Pyurie à *coli.*

A partir du 23 on donne : 23, 3 grs.; 24, 3 grs.; 25, 2 grs.; 26, 2 grs.; total : 10 grs.

Dès le 24 la température est tombée à 37°7. La malade sort sur sa demande. On a revu la malade en février, il n'y a eu aucune rechute.



Observation XXI

(*Hôpital Boursier*).

Es...., 33 ans.

Secondipare. Grossesse de 8 mois 1/2.

Entre le 3 janvier 1940 pour : Douleurs rénales accusées. Température.

Examen le 3 : Pyurie à coli. Température à 38°6 et le soir à 40°8.

On donne : 3 grammes par jour de sulfamide.

Accouche prématurément dans la nuit du 3 au 4.

On continue le traitement à raison de :

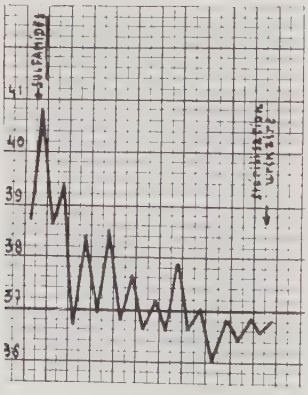
3, 4, 5 janvier : 3 grs pd.; 6, 7, 8 janvier : 2 grs pd.; 9, 10. 11, 12, 13 janvier : 1 gr. pd.; total : 20 grs.

Le 6 : Examen montre encore quelques coli.

La température est presque tombée dès le 7 (après 4 jours)

Apyrexie sans nouvelles poussées à partir du 10.

Urines complètement stériles le 13.



Observation XXII

(*Hôpital Boursier*).

Vay... Mad..., 21 ans.

Première grossesse.

Présente des manifestations au 6e mois, non diagnostiquées Douleurs lombaires. Albumine.

Accouchement normal le 9 janvier.

Le 10 : Un peu de sensibilité lombaire et fébricule; 11 : analyse d'urines. Polynucléaires altérés, *colibacilles.*

Traitement : 1 gr de sulfamide par jour, 6 jours, total : 6 gr.

Le 18 : persistance de quelques colibacilles. Mais les signes cliniques sont amendés et la pyurie est moindre.

La dose a probablement été insuffisante.

C CYSTITES

Observation XXIII

(*personnelle*).

Ca.., Je...-Ma..., 42 ans.

Début le 14 septembre 1940.

Phénomènes de cystite aiguë. Pyurie, température à 38.

Evolution : Les S. G. s'amendent un peu, mais température reste aux environs de 38, urines très sales, à son entrée.

Examen de Laboratoire révèle : *Pyurie à Coli.*

Traitement : Dagenan associé au bicarbonate de soude : 0,50 par prise; total : 5 grs.

Apyrexie : 2e jour; stérilisation : 5e jour.

OBSERVATION XXIV

(*personnelle*).

Har... Bas...

Cystite à colibacilles, urée sanguine à 0,60. Température élevée.

4-2-40 : Examen bactério : Pyurie à coli et staphylo.

A partir du 5 :

2 grs : 3 jours; 1gr. : 2 jours; 0,50 : 3 jours.

La température revient à la normale au 2e jour.

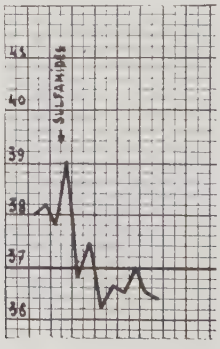
Les urines sont stériles le 4e jour.

Le dosage des sulfamides :

Dates	*Sulf.*	*Urines*	*Sang*	*Ph*
5-12-40	: 2 grs;			
6-12-40	: 2 grs;	15 millig.;		6,6
7-21-40	: 2 grs;	45 millig.;	5 millig.	6,4
9-121-40	: 1 gr. ;	30 millig.;	4 millig.;	6,7
10-12-40	: 1 gr. ;	35 millig.;	4 millig.;	7
11-12-40	: 0 g 50;	15 millig.;	2 millig.;	7,3
12-12-40	: 0 g 50;	20 millig.;	2 millig.;	7
13-12-40	: 0 g 50;		1 millig.;	

Formule sanguine n'a subi ausune altération.

On note : un accroissement progressif du Ph; un taux sanguin, montrant qu'il n'y a guère d'accumulation.



Observation XXV

(*personnelle*).

Be..., âge : 68 ans.

Hospitalisée pour cystite aiguë.

Avait déjà présenté des poussées fébriles. Dans le service accuse une ascension de température à 39, oscillante.

Pyurie à coli qui a rétrocédé après 5 jours de traitement, 3 grs pd. pendant 2 jours; 1 gr. pendant 3 jours.

Température a cédé après 3 jours.

Une quinzaine de jours après, la malade a fait une occlusion par péritonite. Guérit après intervention chirurgicale.

Malgré l'état général, les sulfamides ont été bien tolérés et ont entraîné la guérison.

Observation XXVI

(*personnelle*).

Rom..., âge : 68 ans.

Début le 25 septembre 1940.

Phénomènes de cystite classique avec légers S. G.

Pyurie avec nombreux colibacilles.

Ph à 6,6.

Traitement à partir du 30 : Dagenan, 2 grs par jour, per os les 30 et 31 septembre. Traitement mal supporté, nausées, brûlures. On interrompt.

Rechute le 4 octobre.

On fait alors Soludagénan : 2 cc. soit 1 gr. pendant 3 jours, suivis de 2 jours à 0,50.

Sédation des signes locaux et généraux dès le lendemain.

Stérélisation urinaire le 6 octobre 1940.

Pas de récidive, donc guérison contrôlée bactériologiquement.

Déductions personnelles.

L'ensemble des malades dont nous avons rapporté les observations, nous permet de confirmer les résultats que nous fournissait la littérature étrangère et de conclure à l'efficacité du médicament principalement dans les cas aigus.

Dune façon générale, dans le tableau récapitulatif que nous avons joint à cette étude nous n'avons conclu à l'apyrexie que lorsque la température était descendue au-dessous de 37 et s'y maintenait. Cependant si l'on s'en réfère aux courbes correspondantes on peut constater dans la majorité des cas la rapidité de la défervescence passant parfois en moins de 48 heures, de 40 à 37° 3. Si l'on établit une moyenne on peut dire que l'apyrexie fut obtenue en 3 à 4 jours.

Nous n'avons d'autre part, considéré que comme améliorés les malades dont la stérilisation urinaire ne fut pas complète, même sans rechutes.

Sur les 4 observations de P.N. infantile, on peut remarquer que les doses faibles ont donné d'aussi bons résultats et aussi rapidement que les doses fortes. Le médicament fut, d'autre part, très bien toléré. Pour augmenter cette tolérance on peut le mélanger à de la purée, de la confiture. Nous avons chez ces 4 enfants obtenus la guérison tant clinique, que bactériologique.

14 Pyélo-N. non gravidiques, dont les résultats se traduisent par 11 guérisons, 1 amélioration et 2 rechutes. Les guérisons furent obtenues très rapidement. La malade considérée comme seulement améliorée avait une infection associée ne présentait plus de colibacilles à l'examen, mais les autres germes persistaient.

Quant aux 2 rechutes, elles s'expliquent chez l'un des malades par l'existence d'une lithiase et d'une métro-annexite chez l'autre.

TABLEAU RÉCAPITULATIF

Observations	AFFECTION	TRAITEMENT DOSES	APYREXIE	STÉRILISATION URINAIRE	RÉSULTAT
I. - ENFANTS.					
Obs. I	Pyélo-Chronique	3 gr.	5e jour	10e jour	*Guérison*
Obs. II	» Aiguë	7,25 gr.	4e »	6e »	*Guérison*
Obs. III	» »	12,50 »	5e »	7e »	—
Obs. IV	» »	11,50 »	4e »	7e »	—
II - PYÉLO NON-GRAVIDIQUES.					
Obs. V	Pyélo-Chronique + Lithiase	28,50 gr.	3e jour	incomplète	*Rechute*
Obs. VI	Pyélo-Aiguë	6,50 »	2e »	5e jour	*Guérison*
Obs. VII	» + Métro-Annexite	10 gr.	7e »	incomplète	*Rechute*
Obs. VIII	Pyélo-Aiguë	13 »	3e »	7e jour	*Guérison*
Obs. IX	»	19 »	3e »	9e »	*Guérison*
Obs. X	»	12 »	2e »	5e »	*Guérison*
Obs. XI	»	20 »	3e »	5e »	*Guérison*
Obs. XII	Pyélo-Chronique	14 »	3e »	5e »	*Guérison*
Obs. XIII	Pyélo-Aiguë	18 »	5e »	incomplète disparition coli	*Amélioration*
Obs. XIV	Pyélo-Subaiguë + Néo gastrique	15 »	2e »	6e jour	*Guérison*
Obs. XV	Pyélo-Chronique	12,50 gr.	—	4e »	*Guérison*
Obs. XVI	»	Lavage du Bassinet	—	1° Instillation	*Guérison*
Obs. XVII	Pyélo-Lithiasique	»	—	1° Instillation	*Guérison*
Obs. XVIII	Pyélo-Chronique	»	—	1° Instillation	*Guérison*
III - PYÉLO GRAVIDIQUES.					
Obs. XIX	Pyélo-Aiguë	6,50 gr.	5e jour	8e jour	*Rechute* Guérison secondaire
Obs. XX	»	10 gr.	4e »	7e »	*Guérison*
Obs. XXI	»	20 »	7e »	10e »	*Guérison*
Obs. XXII	Pyélo-Post-Partum	6 »	5e »	incomplète	*Améliorée*
IV - CYSTITES.					
Obs. XXIII	C. Aiguë	5 gr.	2e jour	5e jour	*Guérison*
Obs. XXIV	»	9,50 gr.	2e »	4e »	*Guérison*
Obs. XXV	»	9 gr.	3e »	7e »	*Guérison*
Obs. XXVI	C. Chronique	4 »	—	6e »	*Rechute* Guérison secondaire

Parmi les 11 guérisons, 8 l'ont été par le mode d'administration habituel, tandis que c'est par des lavages et instillations du bassinet que nous avons obtenus les 3 autres. Il s'agit dans ces 3 cas de P.N. chroniques dont une d'origine lithiasique. Cette dernière était particulièrement intéressante puisque malgré les lavages habituels le malade présentait des crises tous les 4 ou 5 jours, tandis qu'après instillation on a constaté la stérilisation urinaire et il n'y a eu aucune rechute depuis 2 mois.

Sur 4 Pyélo-N. gravidiques, 2 ont été radicalement guéries dès le 2e ou 3e jour, une autre a été améliorée nettement au point de vue clinique et enfin la 4e a présenté une rechute facilement jugulée par la reprise du traitement. Les malades tolérent très bien le médicament.

Parmi les 4 cas de cystites, nous avions 3 formes aigués qui répondirent bien au traitement, tandis que la forme chronique présenta une rechute guérie secondairement par l'association de lavages et de comprimés per os.

Dans l'ensemble sur 13 cas de P.N. aiguës nous avons obtenu 12 guérisons absolues et une amélioration.

Il semblerait que le médicament agisse moins rapidement dans les formes chroniques, par la voie habituelle. C'est dans ces derniers cas que nous proposons les lavages du bassinet avec une solution sulfamidée.

Etant donné les opinions diverses sur le rôle alcalinisant ou acidifiant des sulfamides, nous avons étudié chez quelques-uns de nos malades la réserve alcaline. La R. A. normale, rappelons-le, est égale en moyenne à 65 vol. de CO^2. Nous n'avons nulle part d'étude relative aux modifications de la R. A.

Chez l'une nous avons constaté pour 10 grs de sulfamide un abaissement à 46,8.

Chez une autre à 53,6 le chiffre est peu abaissé, mais le traitement était arrêté depuis 24 heures et il est possible qu'il y ait eu un retour vers la normale.

Une troisième observation nous donne un chiffre analogue de 53,6.

Enfin la dernière observée présentait un abaissement à 48.

Ces chiffres ont été établis après 4 jours de traitement, à raison de 2 grs par jour. On peut observer qu'il existe un léger abaissement de la R. A., mais le peu de concordance entre les diverses expériences ne permet pas de conclure, surtout sur un aussi petit nombre d'observations.

CONCLUSIONS

La sulfamidothérapie a été appliquée dans les colibacilloses dès 1937 par Helmholz aux Etats-Unis. Ses conclusions et les statistiques parues depuis lors rapportent un tel pourcentage de guérison que nous avons voulu essayer de rendre compte de la valeur anticolibacillaire de ce médicament.

I. — Pouvoir bactéricide

Il est fonction de la concentration urinaire du produit. il est amélioré par l'élévation du Ph de ce milieu.

II. — Ses avantages

a) *Son action est d'une rapidité remarquable,* entraînant l'apyrexie en 2 à 4 jours et la stérilisation urinaire en 6 à 8 jours.

b) *La simplicité d'administration* le rend également appréciables pour le malade. Il n'est ainsi que l'indique Helmholz, le fait d'aucune difficulté. Il est pris facilement par les nourrissons et les enfants par la bouche. S'il est mal toléré, il peut être administré par voie sous-cutanée ou intra-veineuse.

c) *Bonne tolérance* par les enfants et au cours de la grossesse.

d) *Ses avantages sur l'acide mandélique :*

Il a une action renforçée en milieu alcalin;

Il n'existe pas de médication acidifiante associée;

Il est éliminé même par des reins déficients à une concentration bactéricide dans les urines, ce qu'il est impossible de réaliser avec l'ac. mandélique.

III. — Posologie

Son administration répond à certaines règles :

1° Per os. — *Doses fortes au début :* 3 à 4 grs, en n'excédant pas 2 à 3 jours.

Doses régressives par la suite, que l'on échelonne à volonté et que l'on doit maintenir jusqu'à obtention de la stérilisation urinaire.

Compléter par un traitement de consolidation à doses faibles, pendant 4 à 5 jours, afin d'éviter les rechutes.

Ces doses devront toujours être *fractionnées,* étalées sur les 24 heures et d'autant plus que le malade est plus jeune.

Absorption simultanée de 0,50 grs de bicarbonate de soude par prise, dans le double but de favoriser la tolérance gastrique et de renforcer l'alcalinité.

Eviter tout apport soufré supplémentaire et en général toute autre médication.

Restriction des boissons.

Ne pas excéder 10 jours sans pratiquer un examen de sang.

2° Instillations du bassinet. — Nous proposons ce mode de traitement dans les formes chroniques avec une solution à 3 %. La stérilisation rapide, l'amélioration clinique, l'absence de rechutes nous permettent de croire au bienfondé de cette méthode.

IV. — Résultats

1° Expérimentations étrangères. — Au cours de la grossesse tous les auteurs insistent sur sa rapidité d'action et sa supériorité en période aiguë sur les autres antiseptiques.

En dehors de la gestation les avis ne sont pas moins unanimes sur son action rapide tant dans les formes aiguës que chroniques, et ainsi que dans les cystites à colibacilles.

2° *Personnellement.* — Nous avons dans l'ensemble observé et traîté 22 cas de Pyélonéphrites dont 15 aiguës et 7 chroniques.

Sur 4 P.-N. de l'enfant, toutes ont réagi vers une guérison rapide. Aucune rechute.

Sur 14 P.-N. non gravidiques, nous avons obtenu 11 guésons contrôlées bactériologiquement, 2 rechutes et 1 amélioration.

Dans 3 cas nous avons pratiqué des instillations du bassinet suivies de guérison clinique et bactériologique.

Dans les 4 cas observés au cours de la grossesse : 2 guérisons immédiates, 1 rechute avec guérison secondaire, enfin une amélioration clinique sans stérilisation complète des urines.

Enfin 4 cystites dont le traitement a permis d'obtenir 3 guérisons et une rechute suivie de guérison secondaire.

V. — Causes d'échec

Ils sont habituellement imputables à :

1° les foyers d'infection, soit extra-rénaux, soit rénaux et en particulier la lithiase qui relèverait davantages des instillations que de l'administration orale;

2° les fautes de posologie, en particulier des doses insuffisamment agressives dès le début et l'absence de traitement de consolidation.

3° les infections associées et surtout la présence de streptococcus fœcalis.

V. — Contre-indication

Elles sont extrêmement réduites :

1° les accidents toxiques qui doivent en principe faire suspendre le traitement.

2° Les vieilles insuffisances rénales et surtout les hépato-rénaux.

3° Chez les individus tarés, les cancéreux, les néphrites infectieuses récentes même avec un taux d'urée élevé, la contre-indication est loin d'être formelle et le médicament pourra être administré sous surveillance.

VI. — La sulfamidothérapie dans les colibacilloses, semble donc justifier son adoption pour la même action rapide et catégorique que l'on observait déjà dans les autres infections. Parfois son action n'est pas aussi nette quant à la stérilisation des urines, mais la facilité avec laquelle de petites doses ont jugulé les récidives et, ce qui est appréciable à l'heure actuelle, son prix de revient modique, comparé à nombre d'autres désinfectants, sont autant de raisons qui ne permettent pas de la négliger dans la lutte contre le colibacille.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :

Le Doyen,

PIERRE MAURIAC.

Vu bon à imprimer :

Le Président,

J. DUVERGEY.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 12 Février 1941.

Le Recteur de l'Académie,

G. BOUSSAGOL.

BIBLIOGRAPHIE

Allen et Others. — Sulfamidothérapie. Echecs dans l'infection à colib. *Indian M. Gaz,* 74, avril 1939.

Alpern (V.-O.). — Action thérapeutique des sulfamides. *Bull. Russian M. Soc. New-York,* p. 54-60. Septembre 1939.

Babonneix. — Sulfamidothérapie chez les enfants. *Gazette des hôpitaux,* 112. Septembre 1939.

Bickel et Decker. — Rapport sur l'action des sulfamides. *Revue méd. de la Suisse Romande.* Mars 1940.

Boisserie-Lacroix. — Les sulfamides chez les enfants, du point de vue de divers médecins de Bordeaux. *Archives de médecine infantile,* 42, p. 351-359. Juin 1939.

Braasch (W.-F.). — Etat actuel de la chimiothérapie. Acide mandélique, sulfamides et dérivés. *Amér. can Journal Surgeons.* 45. Septembre 1939.

Broh-Kahn. — Action bactériostatique des sulfamides en milieu anaérobie. *Science,* 90, p. 543-544, 8 Déc. 1939.

Caperaa. — L'acide mandélique dans les colibacilloses. *Thèse Bordeaux* 1937.

Carey Junior (B.-W.). — Infections chez les nourrissons et les jeunes enfants. Comparaison des méthodes thérapeutiques (acide mandélique et sulfamides). *New-York Stade J. Méd.* 39, p. 685-691. 1er Avril 1939.

Celice-Gougerot-Chastand. — Amino Benzène Sulfamidothiazol (2090 RP) et infections à colibacilles. *Journal des Praticiens.* 14 Décembre 1940.

Cook et W.-F. Braasch. — Chimiothérapie de l'infection urinaire. Acide mandélique et sulfamide. *Med. Clin. North America* 22, p. 1177-1180. Juillet 1938.

Erickson (W.-J.). — Sulfamides. Sa valeur dans le traitement de l'infection de la vessie et des voies urinaires supérieures. Rapport de 25 observations. *Ann. Int. Med.* 12, p. 244-248. Août 1938.

Fourneau (E.). — Chimiothérapie antibactérienne avec dérivés soufrés. *Annales médico-chirurgicales,* 3. Mars 38.

Gessler et Lippens. — Sulfamidothérapie des infections à colibacille. *Presse médicale* 47, 25 Janvier 1939.

Gournay et P. Molitor. — Action de l'amino-benzène sulfamido-thiazol sur le le colibacille. *Journal des Praticiens.* 14 Déc. 1940.

Helmholz. — Comparaison des acides organiques et des sulfamides comme antiseptiques. *Acta pédiatræ,* 23-1-13, 1938.

Helmholz. — Colibacillose du nourrisson et de l'enfant. Diagnostic et traitement avec l'acide mandélique et les sulfamides. *The Journal of the American Medical Association :*

1° vol. 109, 13 Septembre 1937.
2° vol. 111, p. 1719-1722. 5 Novembre 1938.

Jeanneney et Castenet. — Les Sulfamides considérés comme catalyseur. Communication à l'Académie de Médecine du 19 Nov. 1940. *Concours Médical,* 23 Fév. 1941.

Jones (H.-F-H.). — Usages respectifs de l'acide mandélique et des sulfamides. *Tri-State M. J.* 11 Août 1939.

Kolmer et Rule. — Sulfamide et sulfapyridine dans le traitement de l'infection urinaire expérimentale. *Proc. Soc. Exper. Bid. and Med.* 42. Octobre 1939.

Lereboullet. — Pyurie et collibacillurie chez les enfants *Progrès Médical.* 24 Décembre 1938.

Lupescu (I.). — Importance de la colibacillose dans la grossesse et son traitement. *Cluj. med.* 20, p. 297-299. 1er Mai 1939.

Luria (Salvatore). — Action des sulfamides sur le colibacille. *Compte-rendu de la Société de Biologie* 131. 1939.

Marion. — Thérapeutique des pyélonéphrite aiguës. *Revue générale de clinique et de thérapeutique* 53, p. 305-307. 13 Mai 1939.

Marion. — Thérapeutique des pyélonéphrites chroniques, *opus id.* 53, p. 609-611. 23 Septembre 1939.

Marti. — Sulfamidothérapie des colibacilloses. Rapport de 52 cas, comprenant 17 observations au cours de la grossesse. *Journal d'urologie* 48. Juillet 1939.

Melton et Beck. — Action thérapeutique du M B 693 (dérivé sulfapyridine) avec note bactériologique sur le colibacille. *Lancet. I.*, p. 867-869. 15 Avril 1939.

Mercier. — Sulfamidothérapie des colibacilloses. *Journal de l'Hôtel Dieu de Montréal,* 7. Mars-Avril 1938.

Meyer (A. R.). — Le Prontosil (dérivé sulfamidé) dans le traitement des pyuries de l'enfant. *Ugesk. f. loeger* 101, p. 488-491. 20 Avril 1939.

Miranda (A.). — Thérapeutique des colibacilloses dans la grossesse. *Bol. Soc. Chilena de Obts. y gynéc.* Déc. 1938.

Nillsen (A.). — Traitement par les sulfamides. *Ugesk. f. Loeger* 101, p. 1247-1251. 26 Octobre 1939.

Palazzoli. — Action des sulfamides sur le colibacille. *Annales Médico-Chirurgicales.* Mars 1938.

Prather (G.-C.). — Résultats de la sulfamidothérapie au cours de la grossesse. *New England J. Méd.* 221. 6 Juil. 1939.

Quinby. — Traitement des pyélonéphrites par l'emploi des sulfamides « in renal pelvis ». *Tr. Arm. A. Genito. Urinary Surgeons* 32, p. 115-117. 1939.

Ribadeau-Dumas et Chabrun. — Pyélonéphrites graves de l'enfance. Rôle du Colibacille. *Revue de médecine de Paris,* 56., p. 49-68. Janvier 1939.

Strauss et Southworth. — Modifications urinaires dues à l'administration des sulfamides. *Bull. Johns Hopkins Hosp.,* 63, p. 41-45. Juillet 1938.

Summerfeldt et Mitchell. — Sulfamidothérapie de l'enfant. *Journal of Urology,* 41. Janvier 1939.

Tiffeneau. — Posologie des sulfamides et conduite du traitement chez l'adulte. *Gazette des Hôpitaux,* 112. 25 Avril 1939.

Trefouel (J.). — Chimiothérapie antibactérienne. *Bulletin de l'Institut Pasteur,* 36. Avril 1930.

Vest et Hill et Calston. — Sulfamidothérapie : observations cliniques et expérimentales. *Jour. of Urology.* Av. 39.